

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenpozyme 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xenpozyme 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 4 mg olipudazės alfa (*olipudasum alfa*)*.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 0,60 mg natrio.

Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename flakone yra 20 mg olipudazės alfa (*olipudasum alfa*)*.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 3,02 mg natrio.

Po ištirpinimo kiekviename flakone yra po 4 mg olipudazės alfa mililitre. Prieš vartojimą kiekvieno flakono turinį reikia dar kartą praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

*Olipudazė alfa yra rekombinantinė žmogaus rūgštinė sfingomielinazė, pagaminta kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių linijoje taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).
Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xenpozyme skirtas kaip fermentų pakeičiamoji terapija ne centrinėje nervų sistemoje (CNS) pasireiškiančios rūgštinės sfingomielinazės stokos (RSMS) gydymui vaikams ir suaugusiems pacientams, kuriems yra A/B tipo arba B tipo liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Xenpozyme turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RSMS ar kitokių paveldimų medžiagų apykaitos sutrikimų gydymo patirties. Xenpozyme infuziją turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas, turintis galimybę skirti reikiamą medicininę pagalbą kontroliuojant galimai sunkias reakcijas, tokias kaip sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

Dozavimas

Vykstant greitam olipudazės alfa sukeltam susikaupusio sfingomielino (SM) metabolizmui, susidaro uždegimą skatinančių skilimo produktų, kurie gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas ir (arba) laikiną kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą.

Gydymas Xenpozyme visada turi būti pradedamas taikant dozės didinimo schemą (žr. toliau), kad būtų sumažinta su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant ūminės fazės reakcijas, ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo pasireiškimo rizika. Kad būtų išvengta perdozavimo rizikos (žr. 4.9 skyrių), reikia laikytis visų dozavimo ir vartojimo (žr. toliau) bei paruošimo ir tvarkymo (žr. 6.6 skyrių) instrukcijų. Reikia atkreipti dėmesį, kad dozės didinimas vaikams skiriasi nuo dozės didinimo suaugusiesiems. Be dozės didinimo schemos, kiekviena dozė turi būti skiriama taikant pakopinį infuzijos greitį (žr. 3 ir 4 lentelės).

Informacija apie praleistas dozes taip pat pateikiama toliau. Namuose atliekama infuzija pacientams turi būti svarstoma tik po dozės didinimo fazės.

Pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra ≤ 30 , Xenpozyme dozė yra paremta faktiniu kūno svoriu, o pacientams, kurių KMI yra > 30 – optimaliu kūno svoriu (žr. poskyrį apie pacientus, kurių KMI yra > 30).

Suaugusiesiems

Dozės didinimo fazė

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė suaugusiesiems yra 0,1 mg/kg* (taip pat žr. poskyrį apie praleistas dozes, kur pateikiama papildomų rekomendacijų), po to dozė turi būti didinama remiantis dozės didinimo schema, kuri yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės didinimo schema suaugusiesiems

Suaugę pacientai (≥ 18 metų)	
Pirmoji dozė (1-oji / 0-ė savaitė)	0,1 mg/kg*
Antroji dozė (2-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Trečioji dozė (4-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Ketvirtoji dozė (6-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Penktoji dozė (8-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Šeštoji dozė (10-oji savaitė)	1 mg/kg*
Septintoji dozė (12-oji savaitė)	2 mg/kg*
Aštuntoji dozė (14-oji savaitė)	3 mg/kg* (rekomenduojama palaikomoji dozė)

* Pacientams, kurių KMI ≤ 30 , naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30 , naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

Palaikomoji fazė

Rekomenduojama palaikomoji Xenpozyme dozė yra 3 mg/kg* kas 2 savaites.

* Pacientams, kurių KMI ≤ 30 , naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30 , naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

Vaikų populiacija

Dozės didinimo fazė

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė vaikams yra 0,03 mg/kg*, po to dozė turi būti didinama remiantis dozės didinimo schema, kuri yra pateikta 2A lentelėje.

2A lentelė. Dozės didinimo schema vaikams

Vaikai (nuo 0 iki < 18 metų)	
Pirmoji dozė (1-oji / 0-ė savaitė)	0,03 mg/kg*
Antroji dozė (2-oji savaitė)	0,1 mg/kg*
Trečioji dozė (4-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Ketvirtoji dozė (6-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Penktoji dozė (8-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Šeštoji dozė (10-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Septintoji dozė (12-oji savaitė)	1 mg/kg*
Aštuntoji dozė (14-oji savaitė)	2 mg/kg*
Devintoji dozė (16-oji savaitė)	3 mg/kg* (rekomenduojama palaikomoji dozė)

* Pacientams, kurių KMI ≤ 30 , naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30 , naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

Palaikomoji fazė

Rekomenduojama palaikomoji Xenpozyme dozė yra 3 mg/kg* kas 2 savaites.

*Pacientams, kurių KMI ≤ 30 , naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30 , naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

Pacientai, kurių KMI > 30

Suaugusiesiems ir vaikams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra > 30 , Xenpozyme dozei apskaičiuoti naudojamas kūno svoris yra apskaičiuojamas toliau nurodytu metodu (dozės didinimo ir palaikomajai fazėms).

Dozės apskaičiavimui naudojamas kūno svoris (kg) = $30 \times (\text{faktinis ūgis m})^2$

Pavyzdys:

Pacientui, kurio:

KMI yra 38,

kūno svoris yra 110 kg,

ūgis yra 1,7 m,

skiriama dozė yra apskaičiuojama naudojant kūno svorį $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Praleistos dozės

Dozė yra laikoma praleista, jeigu ji nebuvo skirta 3 dienų laikotarpiu nuo numatytos datos. Praleidus Xenpozyme dozę, kitą dozę reikia suvartoti taip, kaip aprašyta toliau, kiek įmanoma greičiau. Po to vaistinis preparatas turi būti skiriamas kas 2 savaites nuo paskutinio pavartojimo datos.

Xenpozyme dozės didinimo schema neleidžia greitai išsiskirti katabolitams, kurie gali sukelti sunkų toksinį poveikį, pavyzdžiui, kepenų uždegimą / transaminazių aktyvumo padidėjimą, sunkias ir gyvybei pavojingas su infuzija susijusias reakcijas ar net mirtį (žr. 4.4, 4.8 ir 4.9 skyrius). Jeigu pacientui nebuvo labai sumažintas sfingomielino kiekis arba įtariamas pakartotinis jo kaupimasis, dėl praleistos dozės gydymą būtina atnaujinti mažesne doze.

2B lentelė. Xenpozyme dozavimo rekomendacijos suaugusiesiems ir vaikams po vienos ar kelių dozių praleidimo.

Viena po kitos praleistos dozės	Dozės didinimo fazė	Palaikomoji fazė
Jeigu praleidžiama 1 infuzija*:	Prieš atnaujinant dozės didinimą remiantis suaugusiesiems (1 lentelė) ar vaikams (2A lentelė) taikoma schema, reikia skirti paskutinę toleruotą dozę.	Reikia skirti palaikomąją dozę ir atitinkamai koreguoti gydymo grafiką.

Jeigu viena po kitos praleidžiamos 2 infuzijos*:	Prieš atnaujinant dozės didinimą remiantis 1 lentele ar 2A lentele, reikia skirti 1 lygiu mažesnę dozę nei paskutinė toleruota dozė (kai minimali dozė yra 0,3 mg/kg).	Reikia skirti 1 lygiu mažesnę dozę nei palaikomoji dozė (t. y. 2 mg/kg). Kitoms infuzijoms reikia skirti palaikomąją dozę (3 mg/kg) kas 2 savaites.
Jeigu viena po kitos praleidžiamos 3 ar daugiau infuzijų:	Suaugusiems pacientams, kurie nepabaigė dozės didinimo schemos, dozės didinimo schemą reikia atnaujinti pradedant pirmąją dozės didinimo dozę, nurodyta 1 lentelėje. Vaikams, kurie nepabaigė dozės didinimo schemos, dozės didinimo schemą reikia atnaujinti pradedant pirmąją dozės didinimo dozę, nurodyta 2A lentelėje.	Suaugusiems pacientams, kurie vieną po kitos praleido 3 arba daugiau palaikomųjų dozių ir tuo laikotarpiu galėjo pakartotinai susikaupti sfingomielinas: gydančiam gydytojui rekomenduojama iš naujo pradėti dozės didinimo schemą, pradedant pirmąją dozės didinimo dozę, nurodyta 1 lentelėje. Vaikams, kurie vieną po kitos praleido 3 arba daugiau palaikomųjų dozių ir tuo laikotarpiu galėjo pakartotinai susikaupti sfingomielinas: gydančiam gydytojui rekomenduojama iš naujo pradėti dozės didinimo schemą, pradedant pirmąją dozės didinimo dozę, nurodyta 2A lentelėje.

* Kai po praleistos dozės skiriama kita suplanuota infuzija, jeigu skiriama dozė yra 0,3 arba 0,6 mg/kg, tokią dozę reikia skirti du kartus, remiantis 1 lentele ir 2A lentele

Transaminazių aktyvumo stebėjimas

Transaminazių (alanino aminotransferazės [ALT] ir aspartato aminotransferazės [AST]) aktyvumą būtina nustatyti prieš gydymo pradžią ir jį stebėti bet kuriuo dozės didinimo fazės laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių). Jeigu transaminazių aktyvumas prieš infuziją yra padidėjęs virš pradinio rodmenio ir daugiau kaip 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), galima koreguoti Xenpozyme dozę (pakartoti ankstesnę dozę arba ją sumažinti) arba gydymą laikinai sustabdyti, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumo padidėjimo laipsnį. Jeigu pacientui reikia koreguoti dozę arba sustabdyti gydymą, gydymas turi būti atnaujinamas remiantis 1 lentelėje ir 2A lentelėje (atitinkamai suaugusiems ir vaikams) pateikta dozės didinimo schema ir rekomendacijomis praleidus dozes (žr. poskyrį apie praleistas dozes).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Xenpozyme yra skirtas tik leisti į veną. Infuziją būtina atlikti laipsniškai ir rekomenduojama naudoti infuzinę pompą.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Po ištirpinimo ir praskiedimo tirpalą reikia infuzuoti į veną. Infuzijos metu jos greitį reikia didinti etapais tik tuo atveju, jeigu neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų (kaip elgtis pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms, nurodyta 4.4 skyriuje). Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė n (+/- 5 min.) kiekvienam infuzijos etapui yra nurodyti 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

Nustatant infuzijos greitį 3 ir 4 lentelėse, reikia naudoti dozės didinimo schemos dozės lygį, nurodytą 1 lentelėje (suaugusiesiems) arba 2A lentelėje (vaikams).

2 lentelė. Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė suaugusiems pacientams

Dozė* (mg/kg)	Infuzijos greitis Infuzijos trukmė				Apytikslė infuzijos trukmė
	1 etapas	2 etapas	3 etapas	4 etapas	
0,1	20 ml/val. 20 min.	60 ml/val. 15 min.	NA	NA	35 min.
Nuo 0,3 iki 3	3,33 ml/val. 20 min.	10 ml/val. 20 min.	20 ml/val. 20 min.	33,33 ml/val. 160 min.	220 min.

val.: valanda; min: minutė; NA: neaktualu

*1 lentelėje nurodytas dozės didinimo schemos dozės lygis

4 lentelė. Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė vaikams

Dozė* (mg/kg)	Infuzijos greitis Infuzijos trukmė				Apytikslė infuzijos trukmė
	1 etapas	2 etapas	3 etapas	4 etapas	
0,03	0,1 mg/kg/val. visu infuzijos laikotarpiu	NA	NA	NA	18 min.
0,1	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. iki galo	NA	NA	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. 20 min.	0,6 mg/kg/val. iki galo	NA	60 min.
0,6	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. 20 min.	0,6 mg/kg/val. 20 min.	1 mg/kg/val. iki galo	80 min.
1					100 min.
2					160 min.
3					220 min.

val.: valanda; min: minutė; NA: neaktualu

*2A lentelėje nurodytas dozės didinimo schemos dozės lygis

Infuzijos metu būtina stebėti, ar neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų (SISR) požymių ir simptomų, tokių kaip galvos skausmas, dilgėlinė, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas, bei kitokių padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų. Atsižvelgiant į simptomų sunkumą, infuziją galima sulėtinti, sustabdyti ar nutraukti bei pagal poreikį pradėti tinkamą medicininį tyrimą.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaksinė reakcija, gydymą Xenpozyme būtina nedelsiant nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Infuzijos pabaigoje (kai švirkštas ar infuzijos maišelis tampa tuščias), infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniuoju infuzijos etapu.

Infuzijos namuose palaikomosios fazės metu

Infuzijos namuose prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui gali būti svarstomos pacientams, kurie vartoja palaikomąją dozę ir infuziją toleruoja gerai. Sprendimas dėl infuzijų atlikimo pacientui namuose turi būti priimtas tai įvertinus vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui bei jam rekomendavus.

Skiriant Xenpozyme, turi būti paruoštos tinkamos medicininės pagalbos priemonės, įskaitant personalą, apmokytą teikti pagalbą skubiais atvejais. Jeigu pasireiškia anafilaksija arba kitokia ūminė reakcija, būtina nedelsiant nutraukti Xenpozyme infuziją, pradėti tinkamą medicininį gydymą ir kreiptis į gydytoją. Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, kitas infuzijas galima atlikti tik ten, kur yra gaivinimo priemonių. Infuzijas atliekant namuose, dozė ir infuzijos greitis turi išlikti tokie patys, kokie buvo infuzijas atliekant prižiūrime klinikinėje aplinkoje, ir juos galima keisti tik prižiūrint vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui. Jeigu praleidžiama dozė ar infuzija pavėlinama, būtina kreiptis į vaistinių preparatų skiriančią gydytoją ir kitos infuzijos gali būti atliekamos prižiūrime klinikinėje aplinkoje.

4.3 Kontraindikacijos

Gyvybei pavojų keliantis padidėjęs jautrumas (anafilaksinė reakcija) olipudazei alfa arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Prasiskverbimo per kraujo-smegenų barjerą nebuvimas

Xenpozyme prasiskverbimas per kraujo-smegenų barjerą ar ligos pasireiškimo CNS moduliavimas nėra tikėtini.

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Klinikinių tyrimų metu SISR atsirado maždaug 60 % Xenpozyme gydytų pacientų. Tokios SISR apėmė padidėjusio jautrumo reakcijas ir ūminės fazės reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Dažniausios SISR buvo galvos skausmas, dilgėlinė, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). SISR paprastai atsirado infuzijos laikotarpiu ir iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.

Po perdozavimo dozės didinimo fazės metu buvo sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant mirtį, atvejų (žr. 4.2 ir 4.9 skyrius).

Padidėjęs jautrumas / anafilaksija

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, Xenpozyme gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado 9 (22,5 %) suaugusiems ir 9 (45 %) vaikams, įskaitant vieną vaiką, kuriam pasireiškė anafilaksija.

Gydymas

Pacientus būtina atidžiai stebėti infuzijos metu bei atitinkamą laikotarpį po jos, remiantis klinikiniu sprendimu. Pacientus būtina informuoti apie galimus padidėjusio jautrumo / anafilaksijos simptomus ir nurodyti nedelsiant kreiptis į medikus jiems pasireiškus. SISR gydymas turi būti paremtas požymių ir simptomų sunkumu, gali tekti laikinai sustabdyti Xenpozyme infuziją, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) skirti tinkamą medicininį gydymą.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, būtina nedelsiant nutraukti Xenpozyme vartojimą ir pradėti tinkamą medicininį gydymą. Pacientui, kuriam klinikinio tyrimo metu pasireiškė anafilaksija, buvo skirtas jam adaptuotas desensibilizuojamasis gydymas ir po jo pacientas galėjo atnaujinti ilgalaikį gydymą Xenpozyme rekomenduojama palaikomąja doze. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi įvertinti Xenpozyme skyrimo atnaujinimo po pasireiškusių anafilaksijos ar sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos riziką ir naudą. Jeigu yra svarstomas kartotinis Xenpozyme skyrimas po anafilaksijos, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi kreiptis į vietinį Sanofi atstovą, kad gautų patarimų dėl vartojimo atnaujinimo. Tokiems pacientams atnaujinant Xenpozyme skyrimą, būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių ir parengti tinkamas gaivinimo priemones.

Jeigu pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo SISR, galima sulėtinti infuziją arba ją laikinai sustabdyti, pailginti kiekvieno atskiros infuzijos etapo trukmę ir (arba) sumažinti Xenpozyme dozę. Jeigu pacientui reikia sumažinti dozę, kartotinis dozės didinimas turi būti atliekamas remiantis 1 lentelėje ir 2A lentelėje pateiktais dozės didinimo nurodymais atitinkamai suaugusiems ir vaikams (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams galima iš anksto skirti gydymą antihistamininiais vaistiniais preparatais, antipiretikais ir (arba) gliukokortikoidais, siekiant neleisti pasireikšti alerginėms reakcijoms arba jas palengvinti.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu pranešta apie suaugusiems ir vaikams gydymo metu susidariusius antikūnus prieš vaistinį preparatą (angl. *antidrug antibodies*, ADA) (žr. 4.8 skyrių). SISR ir padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti nepriklausomai nuo ADA atsiradimo. Dauguma SISR ir padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir jos buvo gydomos remiantis įprastine klinikine praktika.

Galima apsvarstyti IgE ADA ištyrimo reikalingumą pacientams, kuriems pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija į olipudazę alfa.

Nors klinikinių tyrimų metu apie veiksmingumo sumažėjimą nebuvo pranešta, susilpnėjus atsakui į gydymą gali būti naudinga ištirti IgG ADA.

Laikinas transaminazių aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pranešta apie laikiną transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo padidėjimą Xenpozyme dozės didinimo fazės metu 24–48 valandų laikotarpiu po infuzijos (žr. 4.8 skyrių). Atėjus kitos suplanuotos infuzijos laikui, toks transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai sumažėdavo iki lygio, buvusio prieš Xenpozyme infuziją.

Transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą būtina nustatyti likus 1 mėnesiui iki gydymo Xenpozyme pradžios (žr. 4.2 skyrių). Didinant dozę arba gydymą atnaujinant po praleistų dozių, transaminazių aktyvumą reikia nustatyti 72 valandų laikotarpiu iki kitos suplanuotos Xenpozyme infuzijos. Jeigu pradinis ar prieš infuziją nustatytas transaminazių aktyvumas dozės didinimo laikotarpiu daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, reikia papildomai nustatyti transaminazių aktyvumą 72 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos. Jeigu transaminazių aktyvumas prieš infuziją yra padidėjęs virš pradinio rodmens ir daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, galima koreguoti Xenpozyme dozę (pakartoti ankstesnę dozę arba ją sumažinti) arba gydymą laikinai sustabdyti, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumo padidėjimo laipsnį (žr. 4.2 skyrių).

Pasiekus rekomenduojamą palaikomąją dozę, transaminazių aktyvumo tyrimus galima atlikinėti remiantis įprasta klinikinės RSMS kontrolės praktika.

Sudėtyje esantis natrijs

Šio vaistinio preparato 4 mg flakone yra 0,60 mg natrio, o 20 mg flakone yra 3,02 mg natrio, tai atitinka atitinkamai 0,03 % ir 0,15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems ar paaugliams, kuri yra 2 g natrio, ir atitinkamai $\leq 0,08$ % bei $\leq 0,38$ % didžiausios priimtinos paros normos jaunesniems kaip 16 metų vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Olipudazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, todėl su citochromu P450 susijusi vaistinių preparatų sąveika nėra tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims patariama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 14 dienų po paskutinės dozės pavartojimo, jeigu gydymas Xenpozyme yra nutraukiamas.

Nėštumas

Duomenų apie olipudazės alfa vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Xenpozyme nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos metodų, nebent galima naudoti motinai viršijama riziką, įskaitant riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar olipudazė alfa išsiskiria į motinos pieną. Olipudazė alfa buvo aptikta žindančių pelių piene (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Xenpozyme.

Vaisingumas

Su žmonėmis gautų duomenų apie olipudazės alfa poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie hipotenziją, todėl Xenpozyme gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Xenpozyme gydytiems pacientams praneštos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo ekstrasistolija 1 (2,5 %) suaugusiam pacientui, kuris sirgo kardiomiopatija, ir anafilaksinė reakcija, dilgėlinė, išbėrimas, padidėjęs jautrumas ir alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kai kiekviena reakcija pasireiškė 1 (5 %) vaikui. Sunkių su padidėjusiu jautrumu susijusių SISR dažnis vaikams, palyginus su suaugusiais, buvo didesnis. Vienas suaugęs pacientas nutraukė gydymą dėl pasikartojančio nepageidaujamo reiškinio išbėrimo.

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV) buvo galvos skausmas (31,7 %), dilgėlinė (26,7 %), karščiavimas (25 %), pykinimas (20 %), pilvo skausmas (16,7 %), vėmimas (16,7 %), niežėjimas (13,3 %), mialgija (13,3 %), išbėrimas (11,7 %) viršutinės pilvo dalies skausmas (10 %), eritema (10 %) ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas (11,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apibendrinta 4 klinikinių tyrimų (toleravimo tyrimo su suaugusiais pacientais, ASCEND, ASCEND-Peds ir tyrimo pratęsimo su suaugusiaisiais ir vaikais) analizė iš viso apėmė 60 pacientų (40 suaugusiųjų ir 20 vaikų), kurie kas 2 savaites vartojo Xenpozyme dozėmis iki 3 mg/kg.

Klinikinių tyrimų apibendrintos saugumo analizės metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 5 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnio kategorijas apibūdinant taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Apibendrintos klinikinių tyrimų analizės metu Xenpozyme gydytiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą

Organų sistemų klasė	Dažnis	
	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	
Akių sutrikimai		Akių hiperemija, akių diskomfortas, akių niežėjimas
Širdies sutrikimai		Palpitacijos, tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, karščio pylimas, paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Ryklės edema, ryklės patinimas, gerklės spaudimas, švokštimas, gerklų dirginimas, dusulys, gerklės dirginimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, pilvo skausmas, vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas	Viduriavimas, pilvo diskomfortas, virškinimo trakto skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė, niežėjimas, išbėrimas, eritema	Angioneurozinė edema, fiksuotas išbėrimas, papulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas su niežėjimu, tymus primenantis išbėrimas, papulės, makulės
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	Kaulų skausmas, artralgija, nugaros skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Skausmas, šaltkrėtis, kateterio srities skausmas, su kateterio sritimi susijusi reakcija, kateterio srities niežėjimas, kateterio srities patinimas, nuovargis, astenija

Tyrimai	C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, feritino koncentracijos kraujo serume padidėjimas, nenormali C reaktyviojo baltymo koncentracija, kūno temperatūros padidėjimas
----------------	--	---

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR), įskaitant padidėjusio jautrumo / anafilaksines reakcijas

Apie SISR pranešta 57,5 % suaugusiųjų ir 65 % vaikų. Suaugusiems pacientams dažniausiai pranešti SISR simptomai buvo galvos skausmas (25 %), pykinimas (17,5 %), dilgėlinė (17,5 %), mialgija (12,5 %), artralgija (10 %), karščiavimas (10 %), niežėjimas (10 %), vėmimas (7,5 %), pilvo skausmas (7,5 %), eritema (7,5 %) ir nuovargis (7,5 %). Vaikams dažniausiai pranešti SISR simptomai buvo karščiavimas (40 %), dilgėlinė (40 %), vėmimas (30 %), C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas (20 %), galvos skausmas (20 %), pykinimas (20 %), eritema (15 %), išbėrimas (15 %), feritino koncentracijos padidėjimas kraujo serume (15 %), pilvo skausmas (10 %) ir niežėjimas (10 %). SISR paprastai atsirado infuzijos laikotarpiu ir iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.

Su padidėjusiu jautrumu susijusios SISR, įskaitant anafilaksiją, klinikinių tyrimų metu pasireiškė 30 % pacientų, 22,5 % suaugusiųjų ir 45 % vaikų. Dažniausiai pranešti su padidėjusiu jautrumu susiję SISR simptomai buvo dilgėlinė (25 %), niežėjimas (10 %), eritema (10 %) ir išbėrimas (8,3 %).

Klinikinių tyrimų metu vienam pacientui pasireiškė sunki anafilaksinė reakcija. Be to, ne klinikinio tyrimo programos metu 16 mėnesių pacientui, kuris sirgo A tipo RSMS ir buvo gydomas Xenpozyme, pasireiškė 2 anafilaksinės reakcijos. Abiem pacientams buvo nustatyti anti-olipudazės alfa IgE antikūnai.

2 suaugusiesiems ir 3 vaikams SISR simptomai buvo susiję su laboratorinių parametrų (pvz., C reaktyviojo baltymo, feritino koncentracijos) pokyčiais, rodančiais ūminės fazės reakciją.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu dozės didinimo fazėje kai kuriems Xenpozyme gydytiems pacientams 24–48 valandų laikotarpiu po transfuzijos laikinai padidėjo transaminazių (ALT ar AST) aktyvumas. Iki kitos suplanuotos infuzijos laiko toks transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai sumažėdavo iki lygio, buvusio prieš infuziją.

Apskritai, po 52 gydymo Xenpozyme savaitių vidutinis ALT aktyvumas sumažėjo 46,9 %, o vidutinis AST aktyvumas sumažėjo 40,2 %, palyginus su pradiniais rodmenimis. Vertinant suaugusius pacientus, visiems 16 pacientų, kuriems pradinis ALT aktyvumas buvo padidėjęs, jis buvo normos ribose, ir 10 iš 12 pacientų, kuriems pradinis AST aktyvumas buvo padidėjęs, jis buvo normos ribose.

Imunogeniškumas

Iš viso 19 iš 40 (47,5 %) suaugusių pacientų ir 15 iš 20 (75 %) vaikų gydymo Xenpozyme metu susidarė antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *antidrug antibodies*, ADA). Laikotarpio nuo pirmosios Xenpozyme infuzijos iki serokonversijos mediana buvo maždaug 52 savaitės suaugusiesiems ir 12 savaičių vaikams. Daugumai pacientų, kuriems buvo nustatyti ADA (16 iš 19 suaugusių ir 10 iš 15 vaikų), ADA reakcija buvo silpna (didžiausias titras ≤ 400) arba ADA išnyko. Trims suaugusiesiems, kuriems buvo nustatyti ADA, ir 4 vaikams, kuriems buvo nustatyti ADA, ADA reakcija buvo vidutinė (didžiausias titras 800–6 400). Aštuoniems iš 19 suaugusių pacientų, kuriems buvo nustatyti ADA, ir 9 iš 15 vaikų, kuriems buvo nustatyti ADA, buvo rasta neutralizuojamųjų antikūnų (angl. *Neutralizing Antibodies*, NAb), kurie slopino olipudazės alfa aktyvumą. Tik 2 suaugusiesiems ir 3 vaikams NAb atsirado daugiau nei viename laiko taške. Vienam vaikui pasireiškė anafilaksinė reakcija ir atsirado IgE ADA, didžiausias IgG ADA titras buvo 1 600.

ADA poveikio Xenpozyme farmakokinetikai ir veiksmingumui suaugusiųjų ir vaikų populiacijose nenustatyta. Procentinė dalis pacientų, kuriems gydymo metu atsirado SISR (įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas), buvo didesnė pacientų, kuriems gydymo metu nustatyta ADA, grupėje, palyginus su pacientais, kuriems ADA nenustatyta (70,6 %, palyginus su 46,2 %).

Vaikų populiacija

Išskyrus su padidėjusiu jautrumu susijusias SISR, kurios dažniau pasireiškė vaikams, palyginus su suaugusiaisiais, Xenpozyme saugumo savybės vaikams ir suaugusiems pacientams buvo panašios.

Ilgalaikis vartojimas

Ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,95 metų (diapazonas: 0,4–9,6 metų) suaugusiesiems ir 6,15 metų (diapazonas: 4,3–8,2 metų) vaikams. Apskritai suaugusiesiems ir vaikams stebėtų nepageidaujamų reiškinių pobūdis ilgalaikio vartojimo atveju atitiko duomenis, gautus pirmaisiais gydymo metais.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie Xenpozyme perdozavimo atvejus vaikams dozės didinimo metu. Kai kuriems iš šių pacientų per 24 valandas nuo gydymo pradžios pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant mirtį. Pagrindiniai klinikiniai pokyčiai buvo kvėpavimo nepakankamumas, hipotenzija, ryškus kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Xenpozyme nėra. Perdozavus vaistinio preparato, būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientą atidžiai stebėti ligoninėje, ar jam nepasireiškia SISR, įskaitant ūminės fazės reakcijas. Informacijos apie nepageidaujamų reakcijų gydymą pateikiama 4.4 ir 4.8 skyriuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, fermentai, ATC kodas – A16AB25.

Veikimo mechanizmas

Olipudazė alfa yra rekombinantinė žmogaus rūgštinė sfingomielinazė, kuri mažina sfingomielino (SM) kaupimąsi organuose pacientams, kuriems yra rūgštinės sfingomielinazės stoka (RSMS).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Olipudazės alfa veiksmingumas buvo vertintas 3 klinikiniais tyrimais (ASCEND tyrimu su suaugusiais pacientais, ASCEND-Peds tyrimu su vaikais ir tyrimo pratęsimu su suaugusiais ir vaikais), kuriuose iš viso dalyvavo 61 RSMS sergantis pacientas.

Klinikinis tyrimas su suaugusiais pacientais

ASCEND tyrimas buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas kartotinių dozių II/III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo suaugę A/B ir B tipo RSMS sergantys pacientai. Iš viso 36 pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba Xenpozyme, arba placebo. Vaistinis preparatas arba placebo abiejose grupėse buvo skiriamas infuzijos į veną būdu kas 2 savaites. Olipudazės alfa vartojantiems pacientams dozė buvo didinama nuo 0,1 mg/kg iki tikslinės 3 mg/kg dozės. Tyrimas buvo suskirstytas į 2 nuoseklius periodus: atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotą, dvigubai koduotą pagrindinės analizės laikotarpį (PAL), kuris truko iki 52 savaitės, ir po to prasidėjusį gydymo pratęsimo laikotarpį (GPL), kuris tęsėsi iki 4 metų. PAL placebo grupei atsitiktinai priskirti pacientai GPL pradėjo vartoti veiklųjį vaistinį preparatą, siekdami tikslinės 3 mg/kg dozės, o nuo pradžių Xenpozyme grupei priskirti pacientai tęsė gydymą.

Į šį tyrimą įtrauktų pacientų difuzinė plaučių talpa anglies monoksidui (angl. *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLco) buvo $\leq 70\%$ numatyto normalaus rodmens, blužnies tūris buvo ≥ 6 kartus didesnis už normalų rodmenį (angl. *multiples of normal*, MN) matuojant magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) ir su splenomegalija susijusio įvertinio (*splenomegaly related score*, SRS) įvertinimas buvo ≥ 5 . Apskritai pradinės demografinės ir ligos charakteristikos dviuose gydymo grupėse buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 30 metų (diapazonas: 18–66 metų). Vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) amžius RSMS diagnozės nustatymo metu buvo 18 (18,4) metų. Tyrimo pradžioje A/B tipo RSMS klinikinę diagnozę atitinkantis neurologinis pasireiškimas buvo nustatytas 9 iš 36 suaugusių pacientų (25 %). Likusiems 27 pacientams klinikinę diagnozę atitiko B tipo RSMS.

Šiame tyrime buvo 2 atskiros pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys: procentinis DLco (% numatyto normalaus rodmens) ir blužnies tūrio (MN), išmatuoto MRT, pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo procentinis kepenų tūrio (MN) ir trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės. Be to, buvo vertinami farmakodinaminiai parametrai (keramido ir lizo-sfingomielino [deacilintos SM formos] kiekis).

52 savaičių pirminės analizės laikotarpiu Xenpozyme grupėje, palyginus su placebo grupe, nustatytas vidutinio procentinio pokyčio pagerėjimas vertinant % numatytą DLco ($p = 0,0004$), blužnies tūrį ($p < 0,0001$), vidutinį kepenų tūrį ($p < 0,0001$) ir trombocitų skaičių ($p = 0,0185$). Reikšmingas vidutinio procentinio pokyčio pagerėjimas vertinant % numatytą DLco, blužnies tūrį, kepenų tūrį ir trombocitų skaičių buvo nustatytas 26 savaitę pirmojo vertinimo po dozės pavartojimo metu. PAL rezultatai 52 savaitę pateikiami 6 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo vertinamųjų baigčių vidutiniai (SN) rodmenys tyrimo pradžioje ir mažiausių kvadratų (angl. *least squares*, LS) vidutinis procentinis pokytis (SP) nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės

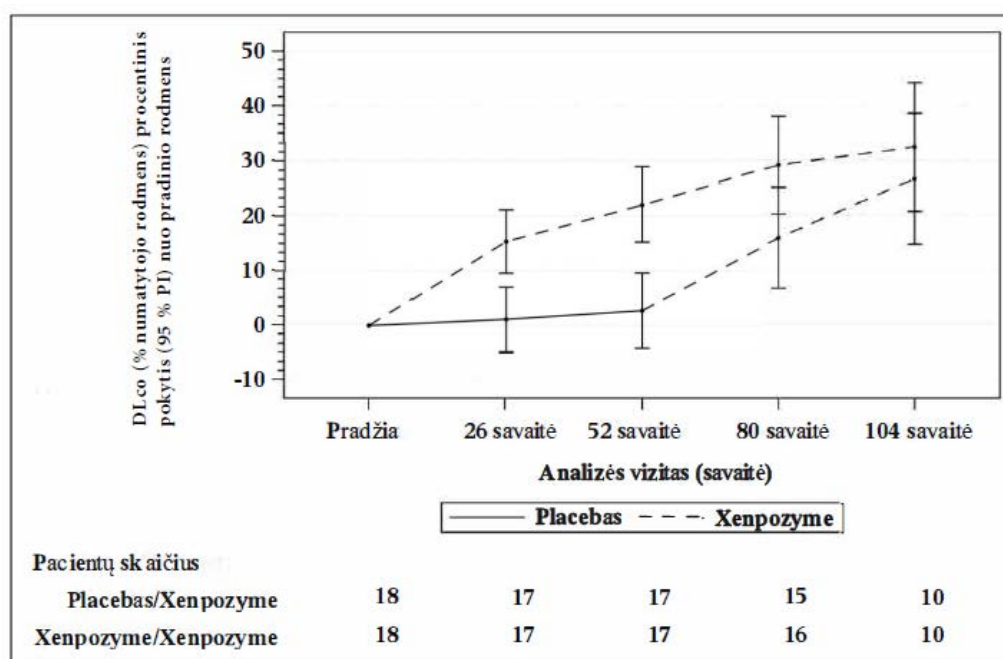
	Placebas (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Skirtumas [95 % PI]	p rodmuo*
Pagrindinės vertinamosios baigtys				
Vidutinis % numatytasis DLco tyrimo pradžioje	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentinis % numatytojo DLco pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Vidutinis blužnies tūris (MN) tyrimo pradžioje	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Vidutinis procentinis blužnies tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	< 0,0001
Antrinės vertinamosios baigtys				
Vidutinis kepenų tūris (MN) tyrimo pradžioje	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Vidutinis procentinis kepenų tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	< 0,0001
Vidutinis trombocitų skaičius (10 ⁹ /l) tyrimo pradžioje	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

*Statistiškai reikšmingas koregavus pagal daugialypiškumą

Be to, reikšmingai sumažėjo lizo-sfingomielino, kurio kiekis RSMS sergančių pacientų kraujo plazmoje reikšmingai padidėja, koncentracija; tai rodo sfingomielino kiekio sumažėjimą audiniuose. Prieš infuziją nustatyto lizo-sfingomielino kiekio LS vidurkio procentinis pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės (SP) buvo 77,7 % (3,9) gydymo Xenpozyme grupėje, palyginus su 5,0 % (4,2) placebo grupėje. Histologiniu pataloginiu tyrimu įvertintas sfingomielino kiekis kepenyse laikotarpiu nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės gydymo Xenpozyme grupėje sumažėjo 92,0 % (SP: 8,1) (palyginus su +10,3 % (SP: 7,8) placebo grupėje).

Septyniolika iš 18 pacientų, kurie iš pradžių vartojo placebo, ir 18 iš 18 pacientų, kurie nuo pradžių 52 savaites vartojo olipudazę alfa (PAL), atitinkamai pradėjo arba tęsė gydymą olipudaze alfa laikotarpiu iki 4 metų. Išliekančio olipudazės alfa poveikio veiksmingumo vertinamosioms baigtims laikotarpiu iki 104 savaitės duomenys pateikiami 1 ir 2 paveiksluose bei 7 lentelėje.

1 paveikslas. DLco (% numatytojo rodmens) procentinio pokyčio nuo pradinio rodmens iki 104 savaitės LS vidurkio (95 % PI) kreivė – *mITT* populiacija

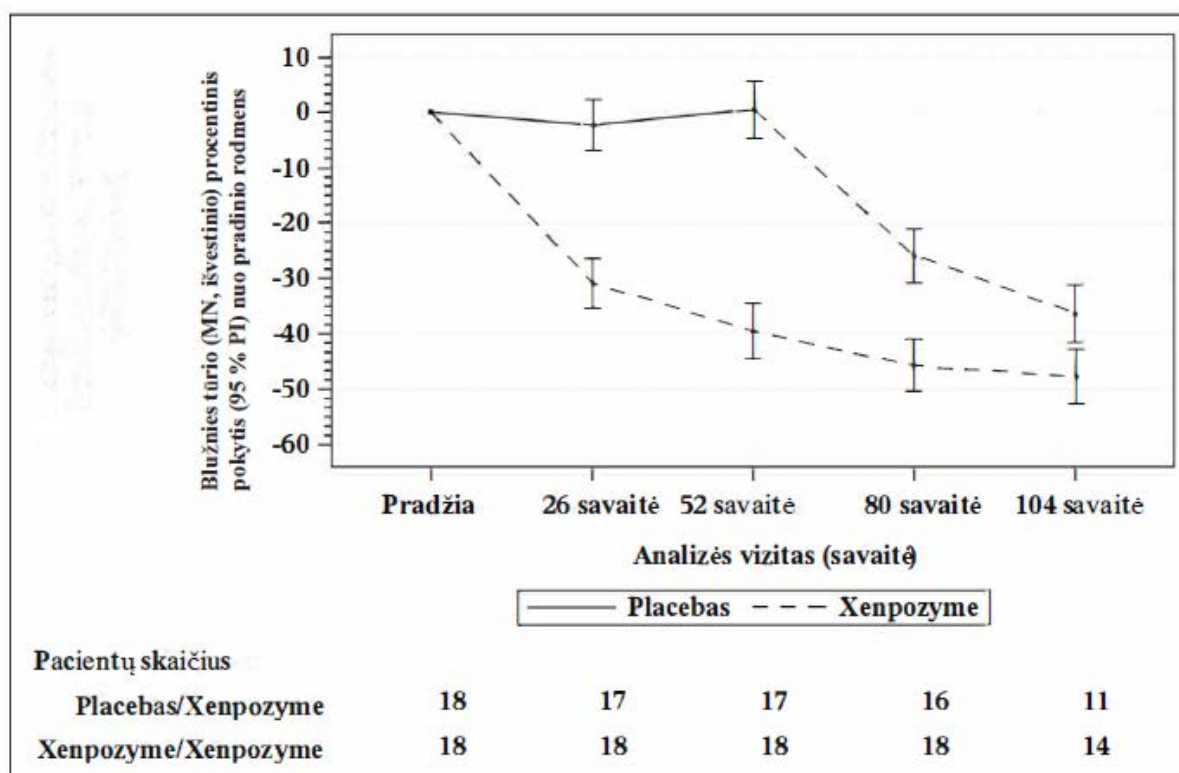


Vertikalios juostos rodo LS vidurkio 95 % PI.

LS vidurkiai ir 95 % PI yra paremti kartotinių matavimų metodo mišriu modeliu, naudojant duomenis, gautus iki 104 savaitės.

Placebo/Xenpozyme grupės pacientai iki 52 savaitės vartojo placebo ir po to pradėjo vartoti olipudazę alfa.

2 paveikslas. Blužnies tūrio (MN) procentinio pokyčio nuo pradinio rodmens iki 104 savaitės LS vidurkio (95 % PI) kreivė – *mITT* populiacija



Vertikalios juostos rodo LS vidurkio 95 % PI.

LS vidurkiai ir 95 % PI yra paremti kartotinių matavimų metodo mišriu modeliu, naudojant duomenis, gautus iki 104 savaitės.

Placebo/Xenpozime grupės pacientai iki 52 savaitės vartojo placebą ir po to pradėjo vartoti olipudazę alfa.

5 lentelė. Kepenų tūrio (MN) ir trombocitų skaičiaus ($10^9/l$) LS vidurkio procentinis pokytis (SP) nuo pradinio rodmenų iki 104 savaitės pacientams, kurie 104 savaites buvo gydomi olipudaze alfa

	Ankstesnė olipudazės alfa grupė	
	52 savaitė (GPL pradžia)	104 savaitė
N	17	14
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: pacientų skaičius

Suaugusių pacientų tyrimo pratęsimas

Penki suaugę pacientai, kurie dalyvavo atvira RSMS sergančių pacientų dozės didinimo tyrime, tęsė gydymą atviro pratęsimo metu ir vartojo olipudazę alfa laikotarpiu iki > 9 metų.

Išliekantis % numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio bei trombocitų skaičiaus pagerėjimas (palyginus su pradiniu rodmeniu) suaugusiems pacientams buvo stebimas visu tyrimo laikotarpiu (žr. 8 lentelę).

6 lentelė. Vidutinis procentinis veiksmingumo parametrų pokytis (SN) nuo pradinio rodmenų iki 78 mėnesio

	78 mėnesis (N = 5)
Procentinis % numatytojo DLco pokytis (SN)	55,3 % (48,1)
Procentinis blužnies tūrio pokytis (SN)	-59,5 % (4,7)
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-43,7 % (16,7)
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	38,5 % (14,7)

N: pacientų skaičius

Vaikų populiacija

ASCEND-Peds tyrimas (1/2 fazės klinikinis tyrimas) buvo daugiacentris, atviras kartotinių dozių tyrimas, kuriuo vertintas < 18 metų vaikams, kurie serga RSMS (A/B ir B tipo), 64 savaites skiriamos olipudazės alfa saugumas ir toleravimas. Be to, 52 savaitę buvo analizuojamos žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys, susijusios su organomegalija, plaučių ir kepenų funkcija bei linijiniu augimu.

Iš viso 20 pacientų (4 paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, 9 vaikams nuo 6 iki < 12 metų ir 7 kūdikiams / vaikams < 6 metų) buvo skiriama olipudazė alfa (didinant dozę), taikant dozės didinimo schemą nuo 0,03 mg/kg iki tikslinės 3 mg/kg dozės. Vaistinis preparatas buvo skiriamas infuzuojant į veną kartą kas 2 savaites laikotarpiu iki 64 savaitė. Į tyrimą įtrauktų pacientų blužnies tūris buvo ≥ 5 MN, matuojant MRT. Pacientų amžius buvo pasiskirstęs 1,5–17,5 metų ribose, abiejų lyčių pacientų skaičius buvo vienodas. Vidutinis (SN) amžius RSMS diagnozės nustatymo metu buvo 2,5 (2,5) metų. Tyrimo pradžioje A/B tipo RSMS klinikinę diagnozę atitinkantis neurologinis pasireiškimas buvo nustatytas 8 iš 20 vaikų (40 %). Likusiems 12 pacientų klinikinė diagnozė atitiko B tipo RSMS.

Gydymas olipudaze alfa pagerino vidutinį procentinį % numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio bei trombocitų skaičiaus pokytį ir linijinio augimo progresavimą (matuojant kaip ūgio Z įvertį) 52 savaitę, palyginus su pradiniais rodmenimis (žr. 9 lentelę).

7 lentelė. Veiksmingumo parametrų LS vidurkio procentinis pokytis (SP) arba pokytis (SN) nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės (visų amžiaus grupių pacientus apimanti kohorta)

	Pradinis rodmuo (n = 20)	52 savaitė (n = 20)
Vidutinis % numatytasis DLco tyrimo pradžioje Procentinis % numatytojo DLco pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės* 95 % PI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Vidutinis blužnies tūris (MN) tyrimo pradžioje Vidutinis procentinis blužnies tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Vidutinis kepenų tūris (MN) tyrimo pradžioje Vidutinis procentinis kepenų tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Vidutinis trombocitų skaičius ($10^9/l$) tyrimo pradžioje Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Vidutinis ūgio Z įvertis (SN) Ūgio Z įverčio pokytis* 95 % PI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

* DLco buvo vertinamas 9 vaikams, kurių amžius buvo ≥ 5 metai ir kurie galėjo atlikti testą, ūgio Z įvertis buvo vertinamas 19 vaikų.

Be to, prieš infuziją nustatyto keramido ir lizo-sfingomielino kiekio kraujo plazmoje LS vidurkis po 52 gydymo savaičių sumažėjo atitinkamai 57 % (SP: 5,1) ir 87,2 % (SP: 1,3), palyginus su pradiniu rodmeniu.

Olipudazės alfa poveikis blužnies ir kepenų tūriui, trombocitams ir ūgio Z įverčiui buvo nustatytas visų amžiaus grupių vaikų kohortose, kurios buvo įtrauktos į šį tyrimą.

Vaikų tyrimo pratęsimas

Dvidešimt ASCEND-Peds tyrime dalyvavusių vaikų tęsė gydymą atviro tyrimo pratęsimo metu ir vartojo olipudazės alfa laikotarpiu iki > 8 metų.

Išliekantis veiksmingumo parametrų (% numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio, trombocitų skaičiaus, ūgio Z įverčio ir kaulų amžiaus) pagerėjimas vaikams buvo stebimas visu tyrimo laikotarpiu iki 48 mėnesio (žr. 10 lentelę).

8 lentelė. Veiksmingumo parametrų vidutinis procentinis pokytis arba pokytis (SN) nuo pradinio rodmens iki 48 mėnesio (visų amžiaus grupių pacientus apimanti kohorta)

	48 mėnesis
N	5
Procentinis % numatytojo DLco pokytis (SN)	60,3 (58,5)
N	7
Procentinis blužnies tūrio pokytis (SN)	-69,1 (4,1)
N	7
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-55,4 (11,0)
N	5
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	35,8 (42,4)
N	5
Procentinis Z įverčio pokytis (SN)	2,3 (0,8)
N	7
Procentinis kaulų amžiaus pokytis (mėnesiai) (SN)	18,5 (19,0)

N: pacientų skaičius

5.2 Farmakokinetinės savybės

Olipudazės alfa farmakokinetika (PK) buvo vertinta su 49 suaugusiais RSMS sergančiais pacientais, kuriems vaistinis preparatas buvo suleistas vieną ar kelis kartus, visų klinikinių tyrimų metu. Vartojant 3 mg/kg dozę kartą kas 2 savaites, vidutinė (procentinis variacijos koeficientas, VK %) maksimali koncentracija (C_{max}) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive dozavimo intervale ($AUC_{0-\tau}$) nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17 %) ir 607 $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ (20 %).

Absorbcija

Xenpozyme leidžiamas į veną, todėl absorbcija nevyksta.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis vidutinis (VK %) olipudazės alfa pasiskirstymo tūris yra 13,1 l (18 %).

Biotransformacija

Olipudazė alfa yra rekombinantinis žmogaus fermentas ir tikėtina, kad jis šalinamas vykstant proteoliziniui skilimui į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Vidutinis (VK %) olipudazės alfa klirensas yra 0,331 l/val. (22 %). Vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) svyravo nuo 31,9 iki 37,6 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Olipudazei alfa būdinga tiesinė farmakokinetika, kai dozė yra nuo 0,03 iki 3 mg/kg. Taikant dozės didinimo schemą nuo 0,1 iki palaikomosios 3 mg/kg dozės, skiriamos kartą kas 2 savaites, nustatytas minimalus olipudazės alfa kiekio kraujo plazmoje didėjimas.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų su lytimi susijusių olipudazės alfa farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad ekspozicija azijiečių ($n = 2$) ir kitų rasių pacientų ($n = 2$) organizme atitiko ekspozicijos ribas, nustatytas baltaodžių pacientų organizme.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė ekspozicijos skirtumų senyvų žmonių organizme (į Xenpozyme klinikinius tyrimus buvo įtraukti tik 2 pacientai, kurių amžius buvo 65 ir 75 metai).

Vaikai

Olipudazės alfa FK buvo vertinama su 20 vaikų, įskaitant 4 paauglius, 9 vaikus ir 7 vaikus / kūdikius (11 lentelė). Olipudazės alfa ekspozicija vaikų organizme, palyginus su suaugusiais, buvo mažesnė. Vis dėlto tokie skirtumai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais.

9 lentelė. Vidutiniai (VK %) olipudazės alfa FK parametrai vartojant 3 mg/kg kas 2 savaites RSMS sergančio paauglio, vaiko ir vaiko/kūdikio organizme

Amžiaus grupė	Amžius (metai)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g.val./ml}$)
Paaugliai (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Vaikai (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Vaikai/kūdikių (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Aprašomoji statistika atspindi *post hoc* pusiausvyrinės ekspozicijos įverčius naudojant populiacijos FK analizę.

$AUC_{0-\tau}$: plotas po koncentracijos kraujo plazmoje kreivę laiko atžvilgiu dozavimo laikotarpiu; $C_{\max}$: didžiausia koncentracija kraujo plazmoje; n: bendras pacientų skaičius.

Sutrikusi kepenų funkcija

Olipudazė alfa yra rekombinantinis baltymas ir tikėtina, kad jis šalinamas vykstant proteoliziniam skilimui. Dėl to nėra tikėtina, kad sutrikusi kepenų funkcija turėtų įtakos olipudazės alfa farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Į ASCEND tyrimą buvo įtraukti keturi pacientai (11,1 %), kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($60 \text{ ml/min.} \leq \text{kreatinino klirensas} < 90 \text{ ml/min.}$). Kliniškai reikšmingų olipudazės alfa farmakokinetikos skirtumų pacientų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nebuvo. Vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaka olipudazės alfa farmakokinetikai nežinoma. Nėra tikėtina, kad olipudazė alfa būtų šalinama vykstant ekskrecijai inkstuose. Dėl to nėra tikėtina, kad sutrikusi inkstų funkcija turėtų įtakos olipudazės alfa farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo, vienkartinės dozės ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų, atliktų su laukinio tipo gyvūnais (pelėmis, žiurkėmis, triušiais, šunimis ir beždžionėmis), kai vartotos dozės 10 kartų viršijo didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD), duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Pelėms, iš kurių organizmo buvo pašalinta rūgštinė sfingomielinazė (angl. *acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (RSMS ligos modelis), stebėti gaišimo atvejai po vienkartinę olipudazės alfa dozių, kurios MRHD viršijo $\geq 3,3$ karto, smūginių injekcijų į veną. Vis dėlto kartotinių dozių tyrimai parodė, kad olipudazės alfa skyrimas taikant dozės didinimo schemą nesukėlė su medžiaga susijusio gaišimo ir sumažino kitokio toksinio poveikio sunkumą, kai didžiausia tirta dozė 10 kartų viršijo MRHD.

Vaikingoms pelių patelėms kasdien skiriant olipudazę alfa, kai ekspozicija buvo mažesnė nei esanti žmogaus organizme rekomenduojamu dažniu vartojant rekomenduojamą palaikomąją terapinę dozę,

buvo nustatytas eksencefalijos atvejų padažnėjimas. Toks dažnis yra šiek tiek didesnis nei istoriniai kontroliniai duomenys. Tokio poveikio reikšmė žmonėms nėra žinoma. Kasdienis olipudazės alfa skyrimas į veną vaikingoms triušių patelėms nesukėlė vaisiaus sklaidos defektų ar pokyčių, kai ekspozicija reikšmingai viršijo ekspoziciją žmogaus organizme rekomenduojamu dažniu vartojant rekomenduojamą palaikomąją terapinę dozę.

Pelių, kurioms 7 dieną po atsivedimo buvo suleista 3 mg/kg olipudazės alfa, piene olipudazės alfa buvo aptikta praėjus 2 dienoms po jos pavartojimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-metioninas

Dinatrio fosfatas heptahidratas

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas

Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

60 mėnesių.

Ištirpintas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po ištirpinimo steriliame injekciniame vandenyje, tirpalas cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu išlieka stabilus iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje arba 6 valandas kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu ištirpintą vaistinį preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat neskiedžiamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš praskiedimą atsako vartotojas, tačiau paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau negu 24 valandas 2–8 °C temperatūroje.

Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po praskiedimo 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu gautas tirpalas, kai koncentracija yra nuo 0,1 mg/ml iki 3,5 mg/ml, cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu išlieka stabilus 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje ir iki 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu jis po praskiedimo tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš praskiedimą atsako vartotojas, tačiau paprastai tirpalas nelaikomas ilgiau negu 24 valandas 2°C–8 °C temperatūroje ir po to 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (iki 25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Xenpozyme 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

4 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui 5 ml flakone (I tipo stiklo) su silikonizuotu chlorobutilo elastomero liofilizacijos kamščiu ir aliumininiu gaubteliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui 20 ml flakone (I tipo stiklo) su silikonizuotu chlorobutilo elastomero liofilizacijos kamščiu ir aliumininiu gaubteliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5, 10 arba 25 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonai skirti naudoti tik vieną kartą.

Infuziją būtina atlikti laipsniškai ir rekomenduojama naudoti infuzinę pompą.

Dozavimo tirpalo paruošimas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui turi būti ištirpinti steriliame injekciniame vandenyje, praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir tada infuzuoti į veną.

Ištirpinimo ir skiedimo etapai turi būti atlikti aseptinėmis sąlygomis. Ruošiant infuzinį tirpalą, jokiam etape negalima naudoti filtravimo priemonių. Ištirpinimo ir skiedimo etapuose būtina vengti putų susidarymo.

- 1) Nustatomas tirpinimui reikalingų flakonų skaičius, kuris priklauso nuo konkretaus paciento kūno svorio ir skirtos dozės.
$$\text{Paciento kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (mg/kg)} = \text{paciento dozė (mg)}.$$

Pavyzdžiui, jeigu naudojami 20 mg flakonai, paciento dozė (mg) padalinama iš 20 mg/flakone = tirpinimui reikalingų flakonų skaičius. Jeigu flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, apvalinama iki kito sveiko skaičiaus.
- 2) Reikalingas flakonų skaičius išimamas iš šaldytuvo ir flakonai padedami pastovėti maždaug 20–30 minučių, kad pasiektų kambario temperatūrą.
- 3) Kiekvieno flakono turinys ištirpinamas suleidžiant:
1,1 ml sterilaus injekcinio vandens į 4 mg flakoną,
5,1 ml sterilaus injekcinio vandens į 20 mg flakoną,
naudojant lėto tirpiklio lašinimo vidinę flakono sieną metodiką.
- 4) Kiekvienas flakonas pakeliamas ir švelniai pasukiojamas. Kiekviename flakone susidarys 4 mg/ml skaidrus, bespalvis tirpalas.
- 5) Paruoštas tirpalas flakone apžiūrimas, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Xenpozyme tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Bet kurie flakonai, kuriuose yra nepermatomų dalelių ar spalvos pokyčių, negali būti naudojami.
- 6) Iš reikiamo flakonų skaičiaus įtraukiamas reikiamą dozę atitinkantis paruošto tirpalo tūris, kuris yra praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu švirkšte ar infuzijos maišelyje, priklausomai nuo infuzijos tūrio (žr. 12 lentelę, kur nurodomas rekomenduojamas bendras infuzijos tūris remiantis paciento amžiumi ir (arba) kūno svoriu).

10 lentelė. Rekomenduojami infuzijos tūriai

	Kūno svoris nuo ≥ 3 kg iki < 10 kg	Kūno svoris nuo ≥ 10 kg iki < 20 kg	Kūno svoris ≥ 20 kg (vaikai < 18 metų)	Suaugę pacientai (≥ 18 metų)
Dozė (mg/kg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)
0,03	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	5	NA
0,1	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	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

- Skirtingi galutiniai infuzinio tirpalo tūriai vaikams remiantis kūno svoriu (žr. 12 lentelę):
 - Paruošiamas 0,1 mg/ml infuzinis tirpalas, į tuščią 10 ml švirkštą pridedant 0,25 ml (1 mg) 3-iaame etape paruošto tirpalo ir 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
 - Apskaičiuojamas tūris (ml), reikalingas paciento dozei (mg) gauti.
Pavyzdys: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Praskiedimo instrukcijos $5 \text{ ml} \leq \text{bendras tūris} \leq 20 \text{ ml}$, naudojant švirkštą:
 - Reikiamas paruošto tirpalo tūris lėtai vidine sienele suleidžiamas į tuščią švirkštą.
 - Lėtai pridedamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo švirkšte).
 - Praskiedimo instrukcijos, kai bendras tūris yra $\geq 50 \text{ ml}$, naudojant infuzijos maišelį:
 - Tuščias infuzijos maišelis:
 - o Reikiamas 3-iaame etape paruošto tirpalo tūris lėtai suleidžiamas į reikiamo dydžio sterilų infuzijos maišelį.
 - o Lėtai suleidžiamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
 - Užpildytas infuzijos maišelis:
 - o Iš 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu užpildyto infuzijos maišelio ištraukiamas fiziologinio tirpalo tūris, kad būtų gautas 12 lentelėje nurodytas galutinis tūris.
 - o Į infuzijos maišelį lėtai suleidžiamas reikiamas 3-iaame etape paruošto tirpalo tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
- 7) Švirkštas ar infuzijos maišelis švelniai paverčiamas, kad tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti. Tai yra baltymo tirpalas, todėl po praskiedimo kartais atsiranda silpna flokuliacija (aprašoma kaip plonos permatomos skaidulos).
- 8) Praskiestą tirpalą infuzijos metu būtina filtruoti naudojant į sistemą įmontuotą mažai baltymus prijungiantį 0,2 µm filtrą.
- 9) Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniuoju infuzijos etapu.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. birželio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Xenpozyme pateikimą į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdą ir bet kokius kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomoji programa yra skirta specifinių saugumo problemų rizikai sumažinti.

Registruotojas užtikrins, kad visose šalyse narėse, kuriose į rinką tiekiamas Xenpozyme, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams / globėjams, kurie tikėtinais skirs, išduos ir vartos Xenpozyme, būtų suteikta prieiga prie toliau nurodytos mokomosios informacijos arba ji būtų išplatinta per profesines organizacijas.

- SPS skirta mokomoji medžiaga
- Pacientui / globėjui skirta mokomoji medžiaga

1. SPS skirta mokomoji medžiaga:

1.1. SPS skirtas vadovas SPS, įskaitant slaugytojus, dėl infuzijos atlikimo namuose:

SPS skirtame vadove turi būti šie svarbiausi elementai:

- Pirmame puslapyje turi būti kontaktinė vaistinių preparatų skiriančio / gydančio gydytojo / centro, su kuriuo galima susisiekti bet kuriuo metu, informacija.
- Priminimas, kad prieš pradedant gydymą būtina perskaityti preparato charakteristikų santrauką (PCS).
- Siekiant užtikrinti, kad būtų žinoma apie imunogeniškumo riziką, stebėjimą ir kontrolę, vadove turi būti tokia informacija:
 - Reikalavimas, kad atliekant infuziją namuose dalyvaujantys SPS / slaugytojai būtų apmokyti imtis reikiamų priemonių skubiais atvejais ir prieš pradedant infuziją turėti paruoštą gaivinimo įrangą.
 - Informacija apie su infuzija susijusios reakcijos (SISR), sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksijos požymius ir simptomus bei rekomenduojamus veiksmus, kurių reikia imtis pasireiškus nepageidaujami reakcijai į vaistinių preparatų (NRV).
 - Priminimas, kad galima infuzuoti tik palaikomąją dozę (mg/kg), kurią skyrė gydantis / vaistinių preparatų skiriantis gydytojas.
- Instrukcijos, kad reikia kreiptis į vaistinių preparatų skiriantį / gydantį gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia SISR, padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos požymių / simptomų arba jeigu praleidžiama ar pavėlinama viena ar daugiau infuzijų.
- Medicininis paciento įvertinimas prieš infuzijų atlikimą namuose.
- Reikalavimai ir organizacinė informacija dėl įrangos, parengtinio gydymo ir skubaus gydymo priemonių atliekant infuziją namuose.
- Informacija ir instrukcijos, kaip paruošti, ištirpinti, praskiesti ir infuzuoti vaistinių preparatų, kad būtų išvengta vaistinio preparato vartojimo klaidų. Apskaičiavimo šablonas infuziniam tirpalui paruošti, remiantis skirta palaikomąja doze ir paciento kūno svoriu, bei nurodymai registruoti apskaičiavimo duomenis ir infuzijos datą.
- Apskaičiavimo šabloną galima naudoti kaip priemonę informacijai apie infuziją įrašyti į paciento medicininius dokumentus.
- Priminimas patikrinti, ar reikia papildomų priemonių.
- Priminimas pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, vaistinio preparato vartojimo klaidų bei vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiu atvejus.

2. Pacientui skirta mokomoji medžiaga:

2.1 Paciento kortelė, skirta pacientams / globėjams

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- Instrukcijos pacientams / globėjams kreiptis skubios medicininės pagalbos, jeigu infuzijos metu arba po jos atsiranda bet kokių kortelėje išvardytų SISR, sunkaus padidėjusio jautrumo

ar anafilaksijos požymių ir simptomų arba jeigu jie pasunkėja, bei apie tai pranešti vaistinių preparatų skiriančiam / gydančiam gydytojui.

- Kontaktinė vaistinių preparatų skiriančio / gydančio gydytojo / centro, su kuriuo galima susisiekti bet kuriuo metu, informacija.
- Priminimas vaisingoms moterims (VM) su vaistinių preparatų skiriančiu / gydančiu gydytoju aptarti veiksmingų kontracepcijos priemonių naudojimo reikalingumą gydymo metu ir 14 dienų po paskutinės dozės pavartojimo, jeigu gydymas Xenpozyme yra nutraukiamas.
- Priminimas VM kreiptis į vaistinių preparatų skiriantį / gydantį gydytoją, jeigu jos mano, kad galėjo pastoti, arba jeigu planuoja pastoti ar žindyti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenpozyme 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
olipudasum alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 4 mg olipudazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

L-metionino

Dinatrio fosfato heptahidrato

Natrio-divandenilio fosfato monohidrato

Sacharozės

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5 flakonai

10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik vieną kartą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.

Norėdami gauti daugiau informacijos, nuskaitykite QR kodą arba apsilankykite

www.xenpozyme.info.sanofi

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po praskiedimo vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1659/005 1 flakonas
EU/1/22/1659/006 5 flakonai
EU/1/22/1659/007 10 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Xenpozyme 4 mg milteliai koncentratui
olipudasum alfa
i.v. po ištirpinimo ir praskiedimo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 mg

6. KITA

Sanofi B.V.-NL

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
olipudasum alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 20 mg olipudazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

L-metionino

Dinatrio fosfato heptahidrato

Natrio-divandenilio fosfato monohidrato

Sacharozės

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5 flakonai

10 flakonų

25 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik vieną kartą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.

Norėdami gauti daugiau informacijos, nuskaitykite QR kodą arba apsilankykite

www.xenpozyme.info.sanofi

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po praskiedimo vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1659/001 1 flakonas
EU/1/22/1659/002 5 flakonai
EU/1/22/1659/003 10 flakonų
EU/1/22/1659/004 25 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Xenpozyme 20 mg milteliai koncentratui
olipudasum alfa
i.v. po ištirpinimo ir praskiedimo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg

6. KITA

Sanofi B.V.-NL

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xenpozyme 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui olipudazė alfa (*olipudasum alfa*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xenpozyme ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xenpozyme
3. Kaip vartoti Xenpozyme
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xenpozyme
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xenpozyme ir kam jis vartojamas

Kas yra Xenpozyme

Xenpozyme sudėtyje yra fermento, vadinamo olipudaze alfa.

Kam vartojamas Xenpozyme

Xenpozyme yra vartojamas paveldimam sutrikimui, vadinamam rūgštinės sfingomielinazės stoka (RSMS), gydyti. Jis vartojamas su smegenimis nesusijusiems RSMS požymiams ir simptomams gydyti A/B ar B tipo RSMS sergantiems vaikams ir suaugusiesiems.

Kaip veikia Xenpozyme

RSMS sergančių pacientų organizme trūksta tinkamai veikiančios fermento rūgštinės sfingomielinazės. Dėl to kaupiasi medžiaga, vadinama sfingomielinu, kuri pažeidžia tokius organus kaip blužnis, kepenys, širdis, plaučiai ir kraujas. Olipudazė alfa veikia taip pat kaip ir natūralus fermentas ir funkcionuoja kaip jo pakaitalas, sumažindamas sfingomielino kaupimąsi organuose ir lengvindamas požymius bei simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xenpozyme

Xenpozyme vartoti draudžiama

- jeigu pasireiškia gyvybei pavojų kelianti alerginė (anafilaksinė) reakcija į olipudazę alfa (žr. toliau esantį skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“) arba į bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisto infuzija (lašinimas) gali sukelti šalutinių poveikių, vadinamų su infuzija susijusiomis reakcijomis (SISR). Jų gali pasireikšti Xenpozyme infuzijos metu bei 24 valandų laikotarpiu po jos.

Tai gali būti alerginės reakcijos (žr. 4 skyrių) ir tokie simptomai kaip galvos skausmas, išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė), karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir odos niežėjimas.

Jeigu manote, kad Jums pasireiškė SISR, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Jeigu infuzijos metu pasireiškia sunki alerginė reakcija, gydytojas sustabdys infuziją ir skirs tinkamą medicininį gydymą. Prieš skirdamas kitas Xenpozyme dozes, gydytojas įvertins riziką ir naudą.

Jeigu pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo SISR, gydytojas arba slaugytojas gali laikinai sustabdyti infuziją, sumažinti jos greitį ir (arba) sumažinti dozę.

Be to, gydytojas gali skirti (arba skyrė) kitų vaistų, skirtų neleisti pasireikšti alerginėms reakcijoms ar joms kontroliuoti.

Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar tinkamai veikia Jūsų kepenys (nustatant kepenų fermentų aktyvumą), prieš gydymo pradžią ir tada reguliariais intervalais keičiant dozę (žr. 3 skyrių).

Kiti vaistai ir Xenpozyme

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Xenpozyme vartojimo patirties nėštumo laikotarpiu nepakanka. Nėštumo metu vartojamas Xenpozyme gali sukelti žalingą poveikį dar negimusiam vaikui. Xenpozyme nėštumo laikotarpiu galima vartoti tik jeigu neabejotinai būtina. Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 14 dienų po paskutinės dozės pavartojimo, jeigu gydymas Xenpozyme yra nutraukiamas.

Nežinoma, ar Xenpozyme patenka į motinos pieną. Xenpozyme buvo aptikta gyvūnų piene. Jeigu žindote kūdikį ar planuojate maitinti krūtimi, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas, atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Xenpozyme naudą motinai, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti Xenpozyme vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xenpozyme gali sukelti silpną poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, kadangi gali sumažėti kraujospūdis (dėl to galite pajusti alpulį).

Xenpozyme sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 4 mg flakone yra 0,60 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), o 20 mg flakone yra 3,02 mg natrio. Tai atitinka atitinkamai 0,03 % ir 0,15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems ar paaugliams ir atitinkamai $\leq 0,08\%$ bei $\leq 0,38\%$ didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos jaunesniems kaip 16 metų vaikams.

3. Kaip vartoti Xenpozyme

Xenpozyme Jums bus sulašintas (infuzuotas) prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam RSMS ar kitų medžiagų apykaitos ligų gydymo patirties.

Jums skiriama dozė yra paremta kūno svoriu ir ji bus infuzuojama kas dvi savaites. Gydymas bus pradedamas maža vaisto doze, kuri bus laipsniškai didinama.

Infuzija paprastai trunka maždaug 3–4 valandas, tačiau gydytojo sprendimu gali būti trumpesnė ar ilgesnė bei gali būti trumpesnė dozės didinimo laikotarpiu.

Suaugę pacientai

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė yra 0,1 mg kiekvienam kg kūno svorio. Kiekviena tolesnė dozė yra didinama remiantis numatyta schema tol, kol pasiekiami rekomenduojama 3 mg kiekvienam

kg kūno svorio dozė, vartojama kas 2 savaites. Paprastai rekomenduojama dozė pasiekama po 14 savaičių, tačiau gydytojo sprendimu tai gali trukti ilgiau.

Vaikai

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė yra 0,03 mg kiekvienam kg kūno svorio. Kiekviena tolesnė dozė yra didinama remiantis numatyta schema tol, kol pasiekama rekomenduojama 3 mg kiekvienam kg kūno svorio dozė, vartojama kas 2 savaites. Paprastai rekomenduojama dozė pasiekama po 16 savaičių, tačiau gydytojo sprendimu tai gali trukti ilgiau.

Infuzija namuose

Gydytojas gali svarstyti galimybę Xenpozyme infuzuoti namuose, jeigu vartojama stabili dozė ir infuzijas Jūs toleruojate gerai. Sprendimas dėl infuzijų atlikimo pacientui namuose turi būti priimtas tai įvertinus gydytojui bei jam rekomendavus. Jeigu Xenpozyme infuzijos metu pasireiškia šalutinis poveikis, infuziją atliekantis asmuo gali ją sustabdyti ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

Tinkamo vartojimo instrukcijos

Xenpozyme yra vartojamas atliekant intraveninę infuziją (lašinant į veną). Jis tiekiamas miltelių forma, kurie prieš vartojimą sumaišomi su steriliu vandeniu.

Ką daryti pavartojus per didelę Xenpozyme dozę

Jeigu manote, kad infuzija vyksta ne taip kaip įprasta, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

Praleidus Xenpozyme infuziją

Svarbu, kad infuzijos būtų atliekamos kas 2 savaites. Infuzija yra laikoma praleista, jeigu ji neatliekama 3 dienų laikotarpiu nuo numatytos datos. Gydytojas gali atnaujinti gydymą mažesne doze (tai priklausys nuo praleistų infuzijų skaičiaus).

Jeigu praleidote infuziją arba negalite atvykti suplanuotam apsilankymui, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Buvo su infuzija susijusių reakcijų (SISR) atvejų, pacientams pasireiškusių vaisto infuzijos metu bei 24 valandų laikotarpiu po jos.

Galimas sunkiausias šalutinis poveikis yra staiga pasireiškianti sunki alerginė reakcija, išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė), išbėrimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir neritmiškas širdies plakimas.

Jeigu pasireiškia SISR ar alerginė reakcija, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui. Jeigu pasireiškia reakcija į infuziją, Jums gali būti skirta papildomų vaistų jai gydyti arba padėti neleisti pasireikšti ateityje. Jeigu pasireiškia sunki reakcija į infuziją, gydytojas gali nutraukti Xenpozyme infuziją ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Galvos skausmas
- Išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė)
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas)
- Pykinimas
- Pilvo skausmas
- Vėmimas
- Odos niežėjimas
- Raumenų maudimas

- Išbėrimas
- Uždegimą rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas
- Viršutinės pilvo dalies skausmas
- Odos paraudimas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Akies niežėjimas ar paraudimas
- Sąnarių skausmas
- Nuovargis
- Nenormalūs kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenys
- Viduriavimas
- Mažas kraujospūdis
- Kvėpavimo pasunkėjimas
- Nemalonus pojūtis pilve
- Išbėrimas (įvairaus tipo išbėrimas, kartais su niežėjimu)
- Nugaros skausmas
- Skausmas
- Šaltkrėtis
- Stipraus karščio pojūtis
- Švokštimas
- Gerklės ir balso aparato dirginimas
- Kepenų skausmas
- Odos pažeidimas (pvz., kieti gumbeliai ar raudona plokščia pažaida)
- Kaulų skausmas
- Silpnumas
- Sunkios alerginės reakcijos
- Nemalonus pojūtis akyje
- Dažnas širdies plakimas
- Stiprus širdies plakimas, kuris gali būti dažnas ar neritmiškas
- Gerklės spaudimas ir patinimas
- Skrandžio skausmas
- Greitas veido, gerklės, rankų ir kojų poodžio patinimas, galintis kelti pavojų gyvybei, jeigu patinimas užblokuoja kvėpavimo takus
- Su kateterio sritimi susijusios reakcijos, tokios kaip skausmas, niežėjimas ar patinimas
- Nenormalūs uždegimą rodančių kraujo tyrimų rodmenys

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xenpozyme

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Po praskiedimo rekomenduojama vartoti nedelsiant.

Jeigu nevartojamas nedelsiant, paruoštas tirpalas gali būti laikomas iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje.

Po praskiedimo tirpalas gali būti laikomas iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje ir po to 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xenpozyme sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra olipudazė alfa. Viename flakone yra 4 mg arba 20 mg olipudazės alfa.
 - Pagalbinės medžiagos yra:
 - L-metioninas;
 - Dinatrio fosfatas heptahidratas;
 - Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas;
 - Sacharozė.
- Žr. 2 skyrių „Xenpozyme sudėtyje yra natrio“.

Xenpozyme išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xenpozyme yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui flakone (4 arba 20 mg/flakone).

Milteliai yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

Po sumaišymo su steriliu vandeniu gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas. Prieš infuziją tirpalą reikia praskiesti.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje bei tinklalapyje www.xenpozyme.info.sanofi visomis ES/EEE kalbomis arba jį galima gauti išmaniuoju telefonu nuskaičius žemiau pateiktą QR kodą (jis yra ir ant išorinės dėžutės).

< QR kodo vieta >

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Dozavimo tirpalo paruošimas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui turi būti ištirpinti steriliame injekciniame vandenyje, praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir tada infuzuoti į veną.

Ištirpinimo ir skiedimo etapai turi būti atlikti aseptinėmis sąlygomis. Ruošiant infuzinį tirpalą, jokiam etape negalima naudoti filtravimo priemonių. Ištirpinimo ir skiedimo etapuose būtina vengti putų susidarymo.

- 1) Nustatomas tirpinimui reikalingų flakonų skaičius, kuris priklauso nuo konkretaus paciento kūno svorio ir skirtos dozės.
Paciento kūno svoris (kg) $\times$ dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg). Pavyzdžiui, jeigu naudojami 20 mg flakonai, paciento dozė (mg) padalinama iš 20 mg/flakone = tirpinimui reikalingų flakonų skaičius. Jeigu flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, apvalinama iki kito sveiko skaičiaus.
- 2) Reikalingas flakonų skaičius išimamas iš šaldytuvo ir flakonai padedami pastovėti maždaug 20–30 minučių, kad pasiektų kambario temperatūrą.
- 3) Kiekvieno flakono turinys ištirpinamas į flakoną suleidžiant:
1,1 ml sterilaus injekcinio vandens į 4 mg flakoną,
5,1 ml sterilaus injekcinio vandens į 20 mg flakoną,
naudojant lėto tirpiklio lašinimo vidine flakono siena metodiką.
- 4) Kiekvienas flakonas pakeliamas ir švelniai pasukiojamas. Kiekviename flakone susidarys 4 mg/ml skaidrus, bespalvis tirpalas.
- 5) Paruoštas tirpalas flakone apžiūrimas, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Xenpozyme tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Bet kurie flakonai, kuriuose yra nepermatomų dalelių ar spalvos pokyčių, negali būti naudojami.
- 6) Iš reikiamo flakonų skaičiaus įtraukiamas reikiamą dozę atitinkantis paruošto tirpalo tūris, kuris yra praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu švirkšte ar infuzijos maišelyje, priklausomai nuo infuzijos tūrio (žr. 1 lentelę, kur nurodomas rekomenduojamas bendras infuzijos tūris remiantis paciento amžiumi ir (arba) kūno svoriu).

11 lentelė. Rekomenduojami infuzijos tūriai

	Kūno svoris nuo ≥ 3 kg iki <10 kg	Kūno svoris nuo ≥ 10 kg iki <20 kg	Kūno svoris ≥ 20 kg (vaikai < 18 metų)	Suaugę pacientai (≥ 18 metų)
Dozė (mg/kg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)
0,03	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	5	NA
0,1	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	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

- Skirtingi galutiniai infuzinio tirpalo tūriai vaikams remiantis kūno svoriu (žr. 1 lentelę):
 - Paruošiamas 0,1 mg/ml infuzinis tirpalas, į tuščią 10 ml švirkštą pridedant 0,25 ml (1 mg) 3-iam etape paruošto tirpalo ir 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
 - Apskaičiuojamas tūris (ml), reikalingas paciento dozei (mg) gauti.

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

- Praskiedimo instrukcijos $5 \text{ ml} \leq \text{bendras tūris} \leq 20 \text{ ml}$, naudojant švirkštą:

- Reikiamas paruošto tirpalo tūris lėtai vidine sienele suleidžiamas į tuščią švirkštą.
 - Lėtai pridedamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo švirkšte).
- Praskiedimo instrukcijos, kai bendras tūris yra ≥ 50 ml, naudojant infuzijos maišelį:
 - Tuščias infuzijos maišelis:
 - o Reikiamas 3-iaame etape paruošto tirpalo tūris lėtai suleidžiamas į reikiamo dydžio sterilų infuzijos maišelį.
 - o Lėtai suleidžiamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
 - Užpildytas infuzijos maišelis:
 - o Iš 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu užpildyto infuzijos maišelio ištraukiamas fiziologinio tirpalo tūris, kad būtų gautas 1 lentelėje nurodytas galutinis tūris.
 - o Į infuzijos maišelį lėtai suleidžiamas reikiamas 3-iaame etape paruošto tirpalo tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
- 7) Švirkštas ar infuzijos maišelis švelniai paverčiamas, kad tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti. Tai yra baltymo tirpalas, todėl po praskiedimo kartais atsiranda silpna flokuliacija (aprašoma kaip plonos permatomos skaidulos).
 - 8) Praskiestą tirpalą infuzijos metu būtina filtruoti naudojant į sistemą įmontuotą mažai baltymus prijungiantį 0,2 μ m filtrą.
 - 9) Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniuoju infuzijos etapu.