

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenpozyme 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Xenpozyme 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Xenpozyme 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrā flakonā ir 4 mg alfa olipudāzes (*olipudase alfa*)*.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir 0,60 mg nātrija.

Xenpozyme 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrā flakonā ir 20 mg alfa olipudāzes (*olipudase alfa*)*.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā flakonā ir 3,02 mg nātrija.

Pēc pulvera izšķīdināšanas katrā flakonā ir 4 mg alfa olipudāzes vienā ml. Pirms lietošanas katra flakona saturs ir jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

*Alfa olipudāze ir rekombinanta cilvēka skābā sfingomielināze, un tā tiek iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu līnijā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).
Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xenpozyme ir paredzēts kā enzīmu aizstājterapijas līdzeklis ar centrālo nervu sistēmu (CNS) nesaisītu skābās sfingomielināzes deficīta (SSMD) izpausmju ārstēšanai pediatriem un pieaugušiem pacientiem ar A/B vai B tipa slimību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Xenpozyme ir jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze SSMD vai citu iedzimtu vielmaiņas traucējumu ārstēšanā. Xenpozyme infūzija jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir piekļuve atbilstošam medicīniskam atbalstam, lai ārstētu tādas potenciāli smagas reakcijas kā nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas.

Devas

Alfa olipudāze izraisa uzkrātā sfingomielīna (SM) strauju metabolismu, kā rezultātā veidojas iekaisumu veicinoši sadalīšanās produkti, kas var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas un/vai pārejošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Ārstēšana ar Xenpozyme vienmēr jā sāk, izmantojot devas palielināšanas shēmu (skatīt turpmāk), lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju, tai skaitā akūtas fāzes reakciju un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās risku. Lai izvairītos no pārdozēšanas (skatīt 4.9. apakšpunktu) riska, jāievēro visi norādījumi par dozēšanu un ievadīšanu (skatīt turpmāk), kā arī par pagatavošanu un rīcību ar zālēm (skatīt 6.6. apakšpunktu). Lūdzu, ņemiet vērā, ka devas palielināšana pediatriskiem pacientiem atšķiras no devas palielināšanas i pieaugušajiem. Papildus devas palielināšanas shēmai katra deva jāievada ar noteiktu infūzijas ātrumu (skatīt 3. un 4. tabulu).

Informāciju par izlaistām devām skatīt arī turpmāk. Infūzijas mājas apstākļos pacientiem drīkst apsvērt tikai pēc devas palielināšanas fāzes.

Xenpozyme deva tiek noteikta, ņemot vērā pacienta reālo ķermeņa masu, ja pacienta ķermeņa masas indekss (KMI) ir ≤ 30 , vai optimālo ķermeņa masu, ja pacienta KMI ir > 30 (skatīt sadaļu par pacientiem ar KMI > 30).

Pieaugušie*Devas palielināšanas fāze*

Xenpozyme ieteicamā sākumdeva ir 0,1 mg/kg* pieaugušajiem (papildu norādījumus skatīt arī apakšsadaļā par izlaistām devām) un turpmāk deva jāpalielina atbilstoši 1. tabulā izklāstītajai devas palielināšanas shēmai.

1. tabula. Devas palielināšanas shēma pieaugušajiem

Pieaugušie pacienti (≥ 18 gadus veci)	
Pirmā deva (1. diena/0. nedēļa)	0,1 mg/kg*
Otrā deva (2. nedēļa)	0,3 mg/kg*
Trešā deva (4. nedēļa)	0,3 mg/kg*
Ceturta deva (6. nedēļa)	0,6 mg/kg*
Piektā deva (8. nedēļa)	0,6 mg/kg*
Sestā deva (10. nedēļa)	1 mg/kg*
Septītā deva (12. nedēļa)	2 mg/kg*
Astotā deva (14. nedēļa)	3 mg/kg* (ieteicamā balstdeva)

*Pacientiem, kuriem KMI ir ≤ 30 , tiks izmantota faktiskā ķermeņa masa. Pacientiem, kuriem KMI ir > 30 , tiks izmantota optimālā ķermeņa masa, kā aprakstīts turpmāk.

Uzturošās terapijas fāze

Xenpozyme ieteicamā uzturošā deva ir 3 mg/kg* ik pēc 2 nedēļām.

*Pacientiem, kuriem KMI ir ≤ 30 , tiks izmantota faktiskā ķermeņa masa. Pacientiem, kuriem KMI ir > 30 , tiks izmantota optimālā ķermeņa masa, kā aprakstīts turpmāk.

Pediatriskā populācija*Devas palielināšanas fāze*

Pediatriskiem pacientiem Xenpozyme ieteicamā sākumdeva ir 0,03 mg/kg*, un turpmāk deva jāpalielina atbilstoši 2. tabulā norādītajai devas palielināšanas shēmai.

2. tabula. Devas palielināšanas shēma pediatriem pacientiem

Pediatriem pacienti (0–18 gadus veci)	
Pirmā deva (1. diena/0. nedēļa)	0,03 mg/kg*
Otrā deva (2. nedēļa)	0,1 mg/kg*
Trešā deva (4. nedēļa)	0,3 mg/kg*
Ceturtnā deva (6. nedēļa)	0,3 mg/kg*
Piektā deva (8. nedēļa)	0,6 mg/kg*
Sestā deva (10. nedēļa)	0,6 mg/kg*
Septītā deva (12. nedēļa)	1 mg/kg*
Astotā deva (14. nedēļa)	2 mg/kg*
Devītā deva (16. nedēļa)	3 mg/kg* (ieteicamā uzturošā deva)

*Pacientiem, kuriem $\text{KMI} \leq 30$, tiks izmantota faktiskā ķermeņa masa. Pacientiem, kuriem $\text{KMI} > 30$, tiks izmantota optimālā ķermeņa masa, kā aprakstīts turpmāk.

Uzturošās terapijas fāze

Xenozyme ieteicamā uzturošā deva ir 3 mg/kg* ik pēc 2 nedēļām.

*Pacientiem, kuriem $\text{KMI} \leq 30$, tiks izmantota faktiskā ķermeņa masa. Pacientiem, kuriem $\text{KMI} > 30$, tiks izmantota optimālā ķermeņa masa, kā aprakstīts turpmāk.

Pacienti, kuriem $\text{KMI} > 30$

Pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kuriem ķermeņa masas indekss (KMI) ir > 30 , ķermeņa masa, kas tiek izmantota Xenozyme devas aprēķināšanai, tiek noteikta, izmantojot turpmāk aprakstīto metodi (devas palielināšanas un uzturošās terapijas fāzēm).

Devas aprēķināšanai izmantojamā ķermeņa masa (kg) = $30 \times (\text{faktiskais augums m})^2$

Piemērs:

Pacientam, kuram:

KMI ir 38,

ķermeņa masa ir 110 kg,

augums ir 1,7 m.

Ievadāmā deva tiks aprēķināta, izmantojot ķermeņa masu $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Izlaistas devas

Deva tiek uzskatīta par izlaistu, ja nav ievadīta 3 dienu laikā pēc plānotā datuma. Ja Xenozyme deva ir izlaista, nākamā deva jāievada pēc iespējas ātrāk, kā aprakstīts turpmāk. Turpmāk zāļu ievadīšana jāplāno ik pēc 2 nedēļām, sākot ar pēdējās ievadīšanas datumu.

Devas palielināšanas fāzē

- Ja ir izlaista 1 infūzija: jāievada pēdējā panesamā deva, un tikai tad drīkst atsākt devas palielināšanu atbilstoši pieaugušajiem (1. tabula) vai pediatriem pacientiem (2. tabula) paredzētajai shēmai.

- Ja ir izlaistas 2 infūzijas pēc kārtas: jāievada 1 devu līmeni par pēdējo panesamo devu mazāka deva (izmantojot minimālo devu 0,3 mg/kg), un tikai tad drīkst atsākt devas palielināšanu atbilstoši 1. vai 2. tabulai.

- Ja ir izlaistas 3 vai vairāk infūzijas pēc kārtas: devas palielināšana jāatsāk ar 0,3 mg/kg devu atbilstoši 1. vai 2. tabulai.

Veicot nākamā plānoto infūziju pēc devas izlaišanas, ja ievadāmā deva ir 0,3 vai 0,6 mg/kg, tā jāievada divreiz, kā norādīts 1. un 2. tabulā.

Uzturošās terapijas fāzē

- Ja ir izlaista 1 uzturošā infūzija: uzturošā deva ir jāievada un atbilstoši jāpielāgo terapijas shēma.

- Ja ir izlaistas 2 uzturošās infūzijas pēc kārtas: jāievada viena par uzturošo devu mazāka deva (t. i., 2 mg/kg). Pēc tam ar nākamām infūzijām uzturošā deva (3 mg/kg) jāievada ik pēc 2 nedēļām.

- Ja ir izlaistas 3 vai vairāk uzturošās infūzijas pēc kārtas: devas palielināšana jāatsāk ar 0,3 mg/kg devu atbilstoši 1. vai 2. tabulai.

Transamināžu līmeņa kontrole

Transamināžu (alanīna aminotransferāzes [ALAT] un aspartāta aminotransferāzes [ASAT]) līmenis jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas un jākontrolē katrā devas palielināšanas fāzē (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja transamināžu līmenis pirms infūzijas ir augstāks par sākotnējo līmeni un vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), Xenpozyme devu var pielāgot (vēlreiz ievadot iepriekš izmantoto devu vai samazinātu devu) vai arī, ņemot vērā transamināžu līmeņa paaugstinājuma pakāpi, ārstēšanu var uz laiku pārtraukt. Ja pacientam ir jāpielāgo deva vai jāpārtrauc ārstēšana, ārstēšana jāatsāk atbilstoši 1. un 2. tabulā attiecīgi pieaugušajiem un pediatriem pacientiem aprakstītajai devas palielināšanas shēmai un saskaņā ar ieteikumiem, kas sniegti par rīcību devu izlaišanas gadījumā (skatīt sadaļu par izlaistām devām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Xenpozyme ir paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai. Infūzijas jāievada pakāpeniski, vēlams ar infūziju sūkni.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc pulvera izšķīdināšanas un koncentrāta atšķaidīšanas šķīdums tiek ievadīts intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas ātrumu infūzijas laikā drīkst pakāpeniski palielināt tikai tad, ja nav ar infūziju saistītu reakciju (norādījumus par rīcību ar infūziju saistītu reakciju gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktā). Infūzijas ātrums un infūzijas ilgums (+/- 5 min) katram infūzijas posmam ir detalizēti norādīts 3. un 4. tabulā.

Nosakot infūzijas ātrumu 3. un 4. tabulā, izmantojiet 1. tabulā (pieaugušajiem) vai 2. tabulā (pediatriem pacientiem) devas palielināšanas shēmā norādīto devas līmeni.

3. tabula. Infūzijas ātrums un ilgums pieaugušiem pacientiem

Devu* (mg/kg)	Infūzijas ātrums Infūzijas ilgums				Aptuvenais infūzijas ilgums
	1. solis	2. solis	3. solis	4. solis	
0,1	20 ml/h 20 min	60 ml/h 15 min	NP	NP	35 min
0,3–3	3,33 ml/h 20 min	10 ml/h 20 min	20 ml/h 20 min	33,33 ml/h 160 min	220 min

h: stunda; min: minūte; NP: nav piemērojams

*Devas līmenis no 1. tabulā iekļautās devas palielināšanas shēmas.

4. tabula. Infūzijas ātrums un ilgums pediatriem pacientiem

Deva* (mg/kg)	Infūzijas ātrums Infūzijas ilgums				Aptuvenais infūzijas ilgums
	1. solis	2. solis	3. solis	4. solis	
0,03	0,1 mg/kg/h visu infūzijas laiku	NP	NP	NP	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h 20 min	sākot ar 0,3 mg/kg/h	NP	NP	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h 20 min	0,3 mg/kg/h 20 min	sākot ar 0,6 mg/kg/h	NP	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h 20 min	0,3 mg/kg/h 20 min	0,6 mg/kg/h 20 min	sākot ar 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: stunda; min: minūte; NP: nav piemērojams

*Devas līmenis no 2. tabulā iekļautās devas palielināšanas shēmas.

Infūzijas laikā jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju (ISR) pazīmes un simptomi, piemēram, galvassāpes, nātrene, paaugstināta ķermeņa temperatūra, slikta dūša un vemšana, un citas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi. Ņemot vērā simptomu smaguma pakāpi, var samazināt infūzijas ātrumu, apturēt vai pārtraukt infūziju un, ja nepieciešams, sākt atbilstošu medikamentozu terapiju.

Smagas paaugstinātas jutības un/vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā ārstēšana ar Xenpozyme nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infūzijas beigās (tiklīdz šļirce vai infūziju maiss ir tukšs), infūziju sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, izmantojot tādu pašu infūzijas ātrumu, kāds tika izmantots infūzijas pēdējā daļā.

Infūzija mājās apstākļos uzturošās terapijas fāzē

Infūziju mājās apstākļos veselības aprūpes speciālista uzraudzībā drīkst apsvērt pacientiem, kuri saņem uzturošo devu un kuriem infūziju panesamība ir laba. Lēmums par infūziju uzsākšanu mājās apstākļos jāpieņem pēc tam, kad zāles parakstījušais ārsts ir novērtējis situāciju un sniedzis savus ieteikumus.

Xenpozyme ievadīšanas laikā ir jābūt pieejamam atbilstošam medicīniskam atbalstam, tai skaitā personālam, kas apmācīts neatliekamās palīdzības sniegšanā. Ja rodas anafilaktiskas vai citas akūtas reakcijas, nekavējoties jāpārtrauc Xenpozyme infūzija, jāsāk atbilstoša medikamentozā terapija un jāvēršas pie ārsta. Ja rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, turpmākās infūzijas drīkst veikt tikai vietā, kur ir pieejams reanimācijas pasākumu veikšanai nepieciešamai aprīkojums. Mājās devai un infūzijas ātrumam jāpaliek nemainīgam, un to nedrīkst mainīt bez zāles nozīmējušā ārsta uzraudzības. Ja ir izlaistas devas vai atlikta infūzija, jāsaazinās ar zāles parakstījušo ārstu.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret alfa olipudāzi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Hematoencefāliskās barjeras nešķērsošana

Nav gaidāms, ka Xenpozyme šķērsos hematoencefālisko barjeru vai ietekmēs slimības izpausmes CNS.

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)

Klīniskajos pētījumos ISR radās aptuveni 58 % ar Xenpozyme ārstēto pacientu. Šo ISR vidū bija paaugstinātas jutības reakcijas un akūtās fāzes reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visbiežākās ISR bija galvassāpes, nātrene, paaugstināta ķermeņa temperatūra, slikta dūša un vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). ISR parasti radās infūzijas laikā un līdz 24 stundām pēc infūzijas pabeigšanas.

Pēc zāļu pārdozēšanas devas palielināšanas fāzē ir radušās nopietnas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā letāls iznākums (skatīt 4.2. un 4.9. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība/anafilakse

Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos paaugstinātas jutības reakcijas radās 7 (17,5 %) pieaugušiem un 9 (45 %) pediatriem pacientiem, tai skaitā vienam pediatriem pacientam, kuram radās anafilakse.

Ārstēšana

Infūzijas laikā un atbilstošu periodu pēc tās, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Pacienti jāinformē par iespējamiem paaugstinātas jutības/anafilakses simptomiem un viņiem jānorāda, ka simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. ISR jāārstē, ņemot vērā pazīmi un simptomu smaguma pakāpi, un ārstēšana var ietvert īslaicīgu Xenpozyme infūzijas pārtraukšanu, infūzijas ātruma samazināšanu un/vai atbilstošu medikamentozu terapiju.

Ja rodas smaga paaugstināta jutība vai anafilakse, Xenpozyme lietošana nekavējoties jāpārtrauc, un jāsāk atbilstoša medikamentozā ārstēšana. Pacientam, kuram klīniskajā pētījumā radās anafilakse, tika veikta pielāgota desensibilizācijas terapijas shēma, kuras rezultātā pacients varēja atsākt ilgtermiņa ārstēšanu ar Xenpozyme ieteicamajā uzturošajā devā. Ārstam, kurš parakstījis zāles, jānovērtē Xenpozyme atkārtotas ievadīšanas risks un ieguvumi pēc anafilakses vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Ja tiek apsvērta Xenpozyme atkārtota ievadīšana pēc anafilakses, ārstējošajam ārstam jākonsultējas ar vietējo Sanofi pārstāvi, lai saņemtu padomu par atkārtotu ievadīšanu. Šādiem pacientiem Xenpozyme atkārtotas lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība un jānodrošina reanimācijas pasākumu veikšanai nepieciešamā aprīkojuma pieejamība.

Ja rodas vieglas vai vidēji smagas ISR, infūzijas ātrumu var palēnināt vai uz laiku pārtraukt, var palielināt katra konkrētās infūzijas posma ilgumu un/vai samazināt Xenpozyme devu. Ja pacientam ir nepieciešama devas samazināšana, atkārtota devas palielināšana jāveic saskaņā ar 1. un 2. tabulā sniegtajiem norādījumiem par devas palielināšanu attiecīgi pieaugušajiem un pediatriem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai novērstu vai mazinātu alerģiskas reakcijas, pacientiem var veikt premedikāciju ar prethistamīna līdzekļiem, pretināšanas līdzekļiem un/vai glikokortikoidiem.

Imunogenitāte

Klīnisko pētījumu laikā pieaugušiem un pediatriem pacientiem ir ziņots par ārstēšanas izraisītu antizāļu antivielu (AZA) rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). ISR un paaugstinātas jutības reakcijas var rasties neatkarīgi no AZA izveidošanās. Lielākā daļa ISR un paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un tika ārstētas atbilstoši standarta klīniskai praksei.

Pacientiem, kuriem ir radusies smaga paaugstinātas jutības reakcija pret alfa olipudāzi, var apsvērt IgE AZA noteikšanu.

Lai gan klīniskajos pētījumos nav saņemti ziņojumi par efektivitātes zudumu, ja ir zudusi atbildes reakcija pret terapiju, var apsvērt IgG AZA noteikšanu.

Pārejoša transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos Xenpozīme devas palielināšanas fāzē 24–48 stundu laikā pēc infūzijām tika ziņots par pārejošu transamināžu (ALAT vai ASAT) līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nākamās plānotās infūzijas laikā paaugstinātais transamināžu līmenis parasti atjaunojās tādā līmenī, kāds bija novērots pirms Xenpozīme infūzijas.

Transamināžu (ALAT un ASAT) līmenis jānosaka 1 mēneša laikā pirms Xenpozīme terapijas uzsākšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devas palielināšanas laikā vai atsākot ārstēšanu pēc devu izlaišanas, transamināžu līmenis jānosaka 72 stundu laikā pirms nākamās plānotās Xenpozīme infūzijas. Ja transamināžu sākotnējais līmenis vai transamināžu līmenis devas palielināšanas fāzē pirms infūzijas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz NAR, 72 stundu laikā pēc infūzijas papildus jānosaka transamināžu līmenis. Ja transamināžu līmenis pirms infūzijas ir augstāks par sākotnējo līmeni un vairāk nekā 2 reizes pārsniedz NAR, Xenpozīme devu var pielāgot (vēlreiz ievadot iepriekš izmantoto devu vai ievadot samazinātu devu) vai arī, ņemot vērā transamināžu līmeņa paaugstināšanās pakāpi, ārstēšanu var uz laiku pārtraukt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kad ir sasniegta ieteicamā uzturošā deva, transamināžu analīzes var veikt SSMD standarta klīniskās uzraudzības ietvaros.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 0,60 mg nātrija katrā 4 mg flakonā vai 3,02 mg nātrija katrā 20 mg flakonā, kas ir attiecīgi līdzvērtīgi 0,03 % un 0,15 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem vai pusaudžiem un attiecīgi $\leq 0,08$ % un $\leq 0,38$ % no maksimāli pieļaujamās nātrija dienas devas bērniem līdz 16 gadu vecumam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā alfa olipudāze ir rekombinants cilvēka proteīns, citohroma P450 mediēta zāļu mijiedarbība nav gaidāma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 14 dienas pēc pēdējās devas lietošanas, ja ārstēšana ar Xenpozīme tiek pārtraukta, ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Datu par alfa olipudāzes lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xenpozīme nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvus kontracepcijas līdzekļus, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku, tai skaitā risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa olipudāze izdalās cilvēka pienā. Alfa olipudāze tika konstatēta peļu pienā laktācijas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai Xenpozyme terapijas pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par alfa olipudāzes ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti. Par dzīvniekiem iegūtie dati neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā klīniskajos pētījumos ir ziņots par hipotensiju, Xenpozyme var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem, bija ekstrasistolēs 1 (2,5 %) pieaugušam pacientam ar kardiomiopātiju anamnēzē un anafilaktiska reakcija, nātrene, izsitumi, paaugstināta jutība un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, katra novirze 1 (5 %) pediātriskam pacientam. Nopietnu ar paaugstinātu jutību saistītu ISR sastopamība pediātriskiem pacientiem bija lielāka nekā pieaugušajiem.

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) bija galvassāpes (31,7 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (25 %), nātrene (21,7 %), slikta dūša (20%), vemšana (16,7 %), sāpes vēderā (15 %), mialģija (11,7 %), nieze (10%) un paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis (10 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Četrus klīniskos pētījumus (panesamības pētījums pieaugušiem pacientiem, ASCEND, ASCEND-Peds un pētījuma pagarinājums pieaugušajiem un pediātriskiem pacientiem) apvienotajā drošuma analizē bija iekļauti pavisam 60 pacienti (40 pieaugušie un 20 pediātriskie pacienti), kuri tika ārstēti ar Xenpozyme devām līdz 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

Klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma analizē konstatētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 5. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sakārtotas pēc biežuma kategorijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

5. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem klīnisko pētījumu apvienotā analizē

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	
	Ļoti bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi		Anafilakse un paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	
Acu bojājumi		Acu hiperēmija, nepatīkama sajūta acīs, acu nieze
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, karstuma viļņi, pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Rīkles tūska, rīkles pietūkums, saspringuma sajūta rīklē, sēkšana, balsenes kairinājums, dispnoja, rīkles kairinājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, sāpes vēderā, vemšana	Caureja, sāpes vēdera augšdaļā, nepatīkama sajūta vēderā, sāpes kuņģa-zarnu traktā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene, nieze	Angioedēma, fiksēti izsitumi, izsitumi, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi, masaliņām līdzīgi izsitumi, papulas, makulas, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Sāpes kaulos, artralģija, sāpes mugurā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Sāpes, drebuļi, sāpes katetra ievietošanas vietā, ar katetra ievietošanas vietu saistīta reakcija, nieze katetra ievietošanas vietā, pietūkums katetra ievietošanas vietā, nogurums, astēnija
Izmeklējumi	Paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts feritīna līmenis serumā, patoloģisks C reaktīvā proteīna līmenis, paaugstināta ķermeņa temperatūra

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR), tai skaitā paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas

Par ISR ziņots 55 % pieaugušo un 65 % pediatriko pacientu. ISR simptomi, par kuriem pieaugušiem pacientiem ziņots visbiežāk, bija galvassāpes (22,5 %), slikta dūša (15 %), nātrene (12,5 %), artralģija (10 %), mialģija (10 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (10 %), nieze (7,5 %), vemšana (7,5 %) un sāpes vēderā (7,5 %). ISR simptomi, par kuriem pediatrikiem pacientiem ziņots visbiežāk, bija paaugstināta ķermeņa temperatūra (40 %), nātrene (35 %), vemšana (30 %), galvassāpes (20 %), slikta dūša (20 %) un izsitumi (15 %). ISR parasti radās infūzijas laikā un līdz 24 stundām pēc infūzijas.

Ar paaugstinātu jutību saistītas ISR, tai skaitā anafilakse klīniskos pētījumos radās 26,7 % pacientu, 17,5 % pieaugušo un 45 % pediatriko pacientu. Visbiežāk ziņotie ar paaugstinātu jutību saistītie ISR simptomi bija nātrene (20 %), nieze (6,7 %), eritēma (6,7 %) un izsitumi (5 %).

Klīniskajos pētījumos vienam pediatrikam pacientam radās smaga anafilaktiska reakcija. Arī neatkarīgi no klīnisko pētījumu programmas ar Xenozyme ārstētam 16 mēnešus vecam pacientam ar A tipa SSMD radās 2 anafilaktiskas reakcijas. Abiem pacientiem tika konstatētas pret alfa olīpudāzi vērsta IgE antivielas.

Diviem pieaugušajiem un 3 pediatrikiem pacientiem ISR simptomi bija saistīti ar laboratorisko rādītāju izmaiņām (piemēram, C reaktīvā proteīna, feritīna līmenis), kas liecina par akūtas fāzes reakciju.

Paaugstināts transamināžu līmenis

Klīniskajos pētījumos devas palielināšanas fāzē dažiem ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem 24–48 stundu laikā pēc infūzijas pārejoši paaugstinājās transamināžu (ALAT vai ASAT) līmenis. Līdz nākamajai plānotajai infūzijai šis līmeņa paaugstinājums parasti atjaunojās iepriekšējā pirms infūzijas noteiktajā transamināžu līmenī.

Kopumā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, pēc 52 Xenpozyme terapijas nedēļām vidējais ALAT līmenis bija pazeminājies par 45,9 %, bet vidējais ASAT līmenis – par 40,2 %. No pieaugušiem pacientiem visiem 16 pacientiem ar paaugstinātu ALAT sākotnējo līmeni ALAT līmenis bija normalizējies un 10 no 12 pacientiem ar paaugstinātu ASAT sākotnējo līmeni ASAT līmenis bija normalizējies.

Imunogenitāte

Kopumā 16 no 40 (40 %) ar Xenpozyme ārstētiem pieaugušiem pacientiem un 13 no 20 (65 %) ar Xenpozyme ārstētiem pediatriem pacientiem izveidojās terapijas izraisītas antizāļu antivielas (AZA). Laika līdz serokonversijai mediāna kopš pirmās Xenpozyme infūzijas bija aptuveni 33 nedēļas pieaugušajiem un 10 nedēļas pediatriem pacientiem. Lielākajai daļai pacientu ar AZA (11 no 16 pieaugušajiem un 8 no 13 pediatriem pacientiem) AZA atbildes reakcija bija vāja (≤ 400) vai arī AZA izzuda. Četriem no 16 pieaugušiem pacientiem ar AZA un 5 no 13 pediatriem pacientiem ar AZA bija neitralizējošas antivielas (NAv), kas nomāca alfa olipudāzes aktivitāti. Sešiem pacientiem attīstījās NAv vienā laika punktā un 3 pacientiem bija intermitējoša atbildes reakcija. Vienam pediatriem pacientam bija terapijas pastiprināta AZA atbildes reakcija. Vienam pediatriem pacientam radās anafilaktiska reakcija un IgE AZA, kā arī IgG AZA ar maksimālo titru 1600.

Pieaugušo un bērnu populācijās netika novērota AZA ietekme uz Xenpozyme farmakokinētiku un efektivitāti. Tādu pacientu vidū, kuriem izveidojās terapijas izraisītas AZA, pacientu ar terapijas izraisītām ISR (tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijām) procentuālais īpatsvars bija lielāks nekā pacientiem bez terapijas izraisītām AZA (75,9 % salīdzinājumā ar 41,9 %).

Pediatrikā populācija

Izņemot lielāko ar paaugstinātu jutību saistīto ISR sastopamību pediatriem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem, Xenpozyme drošuma profils pediatriem un pieaugušiem pacientiem bija līdzīgs.

Ilgstoša lietošana

Kopumā pieaugušiem un pediatriem pacientiem ilgstošas lietošanas laikā novērotais nevēlamo blakusparādību veids bija tāds pats, kā pirmajā terapijas gadā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir saņemti ziņojumi par Xenpozyme pārdozēšanu pediatriem pacientiem devas palielināšanas fāzē. Dažiem no šiem pacientiem bija nopietnas nevēlamas blakusparādības 24 stundu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, tai skaitā nāves gadījumi. Galvenās klīniskās atrades ir elpošanas mazspēja, hipotensija, izteikta aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās un gastrointestināla asiņošana.

Specifiska antidota Xenpozyme pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc un slimnīcā stingri jākontrolē pacienta stāvoklis, vai nerodas ISR, tai skaitā akūtās fāzes reakcijas. Informāciju par Xenpozyme nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATĶ kods: A16AB25

Darbības mehānisms

Alfa olipudāze ir rekombinanta cilvēka skābā sfingomielināze, kas mazina sfingomielīna (SM) uzkrāšanos orgānos pacientiem, kuriem ir skābās sfingomielināzes deficīts (SSMD).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Xenpozyme efektivitāte ir vērtēta 3 klīniskos pētījumos (pētījumā ASCEND pieaugušiem pacientiem, pētījumā ASCEND-Peds pediatriem pacientiem un pētījuma pagarinājumā pieaugušiem un pediatriem pacientiem), kuros kopumā tika iesaistīts 61 pacients ar SSMD.

Klīniskais pētījums pieaugušiem pacientiem

Pētījums ASCEND ir daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts, atkārtotu devu 2./3. fāzes pētījums pieaugušiem pacientiem ar A/B un B tipa SSMD. Pavisam 36 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti ārstēšanai ar Xenpozyme vai placebo. Abās grupās zāles tika ievadītas intravenozā infūzijā ik pēc 2 nedēļām. Pacientiem, kuri saņēma Xenpozyme, deva tika pakāpeniski palielināta no 0,1 mg/kg līdz mērķa devai 3 mg/kg. Pētījums bija sadalīts 2 secīgos periodos: randomizēts, ar placebo kontrolēts, dubultmaskēts primārās analīzes periods (PAP), kas ilga līdz 52. nedēļai, kam sekoja līdz 4 gadiem ilgus terapijas pagarinājuma periods (*extension treatment period; ETP*).

Pacienti, kuri PAP bija randomizēti placebo grupā, *ETP* uzsāka aktīvu terapiju, lai sasniegtu mērķa devu 3 mg/kg, bet pacienti Xenpozyme oriģinālajā grupā turpināja ārstēšanu.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte plaušās (DLco) bija $\leq 70\%$ no prognozētās normālās vērtības, liesas tilpums bija ≥ 6 standarta daudzkārtņi (*multiples of normal, MN*), mērot magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI) attēlos, un ar splenomegāliju saistītā indeksa (*splenomegaly related score; SRS*) vērtība bija ≥ 5 . Kopumā demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās bija līdzīgs. Pacientu vecuma mediāna bija 30 gadi (diapazons: 18–66 gadi). Vidējais (standartnovirze, SN) vecums SSMD diagnozes noteikšanas laikā bija 18 (18,4) gadi. Pētījuma sākumā neiroloģiskas izpausmes tika konstatētas 9 no 36 pieaugušiem pacientiem (25%), kas atbilst SSMD A/B tipa klīniskai diagnozei. Pārējiem 27 pacientiem bija B tipa SSMD atbilstoša klīniskā diagnoze.

Šim pētījumam bija 2 atsevišķi primārie efektivitātes mērķa kritēriji: DLco (% no prognozētās normālās vērtības) un liesas tilpums (MN), mērot ar MRI, no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija aknu tilpuma (MN) un trombocītu skaita procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Tika vērtēti arī farmakodinamiskie rādītāji (keramīda un lizosfingomielīna [SM deacilēta forma] līmenis).

52 nedēļas ilgajā primārās analīzes periodā Xenpozyme grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tika novērota DLco % no prognozētās vērtības ($p=0,0004$) un liesas tilpuma ($p<0,0001$), kā arī vidējā aknu tilpuma ($p<0,0001$) un trombocītu skaita ($p=0,0185$) vidējo procentuālo izmaiņu uzlabošanās. Nozīmīga DLco % no prognozētās vērtības, liesas tilpuma, aknu tilpuma un trombocītu skaita vidējo

procentuālo izmaiņu uzlabošanās tika konstatēta terapijas 26. nedēļā, kad pirmo reizi tika vērtēts mērķa kritērijs pēc zāļu lietošanas.

PAP rezultāti 52. nedēļā ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitātes mērķa kritēriju vidējās (SN) vērtības pētījuma sākumā un mazāko kvadrātu (LS) vērtību vidējās procentuālās izmaiņas (SK) no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

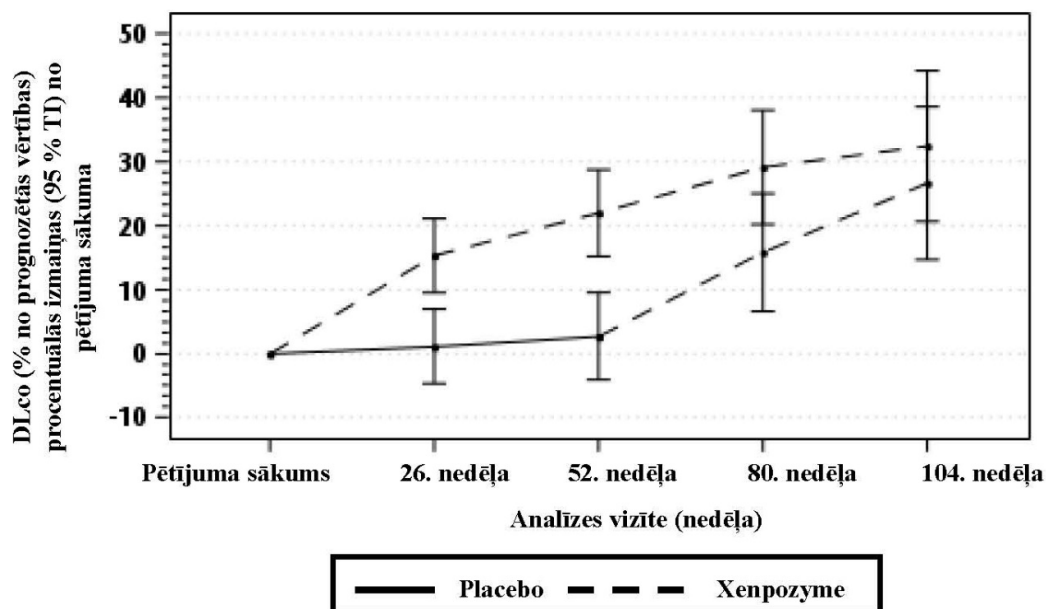
	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Atšķirība [95 % TI]	p vērtība*
Primārie mērķa kritēriji				
Vidējais DLco % no prognozētās vērtības sākotnējā stāvoklī	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NP	NP
DLco % no prognozētās vērtības procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Vidējais liesas tilpums (MN) sākotnējā stāvoklī	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NP	NP
Liesas tilpuma procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji				
Vidējais aknu tilpums (MN) sākotnējā stāvoklī	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NP	NP
Aknu tilpuma procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Vidējais trombocītu skaits ($10^9/l$) sākotnējā stāvoklī	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NP	NP
Trombocītu skaita procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

*Statistiski nozīmīgi pēc multiplicitātes korekcijas

Turklāt nozīmīgi pazeminājās lizosfingomielīna līmenis, kas SSMD slimnieku plazmā ir būtiski paaugstināts, kas liecina par sfingomielīna daudzuma samazināšanos audos. Pirms infūzijas noteiktā lizosfingomielīna līmeņa plazmā LS vērtību vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai (SK) Xenpozyme terapijas grupā bija 77,7 % (3,9), salīdzinot ar 5,0 % (4,2) placebo grupā. Sfingomielīna daudzums aknās, novērtējot pēc histopatoloģiskās ainās, Xenpozyme terapijas grupā no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai samazinājās par 92,0 % (SK: 8,1), salīdzinot ar +10,3 % (SK: 7,8) placebo grupā.

Septiņpadsmit no 18 pacientiem, kuri iepriekš saņēma placebo, un 18 no 18 iepriekš 52 nedēļas ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem (PAP) attiecīgi sāka vai turpināja ārstēšanu ar Xenpozyme līdz 4 gadiem ilgi. Xenpozyme noturīgā ietekme uz efektivitātes mērķa kritērijiem līdz 104. nedēļai ir atainota 1. un 2. attēlā un 7. tabulā.

1. attēls. DLco (% no prognozētās vērtības) procentuālo izmaiņu no sākotnējā stāvokļa līdz 104. nedēļai LS vidējo vērtību (95 % TI) diagramma - mITT populācija



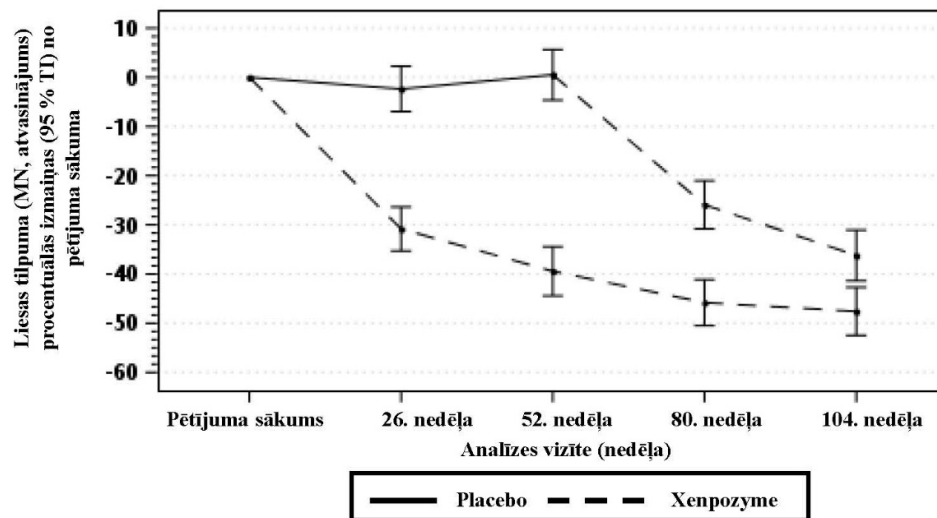
Pacientu skaits					
Placebo/ Xenpozyme	18	17	17	15	10
Xenpozyme/ Xenpozyme	18	17	17	16	10

Vertikālās joslas atspoguļo LS vidējo vērtību 95 % TI.

LS vidējās vērtības un 95 % TI ir noteikti, pamatojoties uz atkārtotu mērījumu pieejas jaukto modeli, izmantojot līdz 104. nedēļai iegūtos datus.

Placebo/Xenpozyme grupas pacienti līdz 52. nedēļai saņēma placebo, bet pēc tam pārgāja uz Xenpozyme lietošanu.

2. attēls. Liesas tilpuma (MN) procentuālo izmaiņu no sākotnējā stāvokļa līdz 104. nedēļai LS vidējo vērtību (95 % TI) diagramma - mITT populācija



Pacientu skaits					
Placebo/ Xenpozyme	18	17	17	16	11
Xenpozyme/ Xenpozyme	18	18	18	18	14

Vertikālās joslas atspoguļo LS vidējo vērtību 95 % TI.

LS vidējās vērtības un 95 % TI ir noteikti, pamatojoties uz atkārtotu mērījumu pieejas jaukto modeli, izmantojot līdz 104. nedēļai iegūtos datus.

Placebo/Xenpozyme grupas pacienti līdz 52. nedēļai saņēma placebo, bet pēc tam pārgāja uz Xenpozyme lietošanu.

7. tabula. LS vidējo vērtību procentuālās izmaiņas (SK) no sākotnējā stāvokļa līdz 104. nedēļai attiecībā uz aknu tilpumu (MN) un trombocītu skaitu ($10^9/l$) 104 nedēļas ar Xenpozyme ārstētiem pacientiem

	Iepriekš alfa olipudāzi lietojušo pacientu grupa	
	52. nedēļa (ETP sākums)	104. nedēļa
N	17	14
Aknu tilpuma procentuālās izmaiņas (SN)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Trombocītu skaita procentuālās izmaiņas (SN)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: pacientu skaits

Pētījuma pagarinājums pieaugušiem pacientiem

Pieci pieauguši pacienti, kuri piedalījās atklātā pieaugošanas devas pētījumā pacientiem ar SSMD, turpināja ārstēšanu atklātā pētījuma pagarinājumā un saņēma Xenpozyme līdz > 7 gadiem. Pieaugušajiem pētījuma laikā tika konstatēta noturīga % prognozētā DLCo % prognozētās vērtības, liesas un aknu tilpuma un trombocītu skaita uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Efektivitātes rādītāju vidējās procentuālās izmaiņas (SN) no sākotnējā līmeņa līdz 78. mēnesim

	78. mēnesis (N=5)
DLco % no prognozētās vērtības procentuālās izmaiņas (SN)	55,3 % (48,1)
Liesas tilpuma procentuālās izmaiņas (SN)	-59,5 % (4,7)
Aknu tilpuma procentuālās izmaiņas (SN)	-43,7 % (16,7)
Trombocītu skaita procentuālās izmaiņas (SN)	38,5 % (14,7)

N: pacientu skaits

Pediātriskā populācija

Pētījums ASCEND-Peds (1./2. fāzes klīniskais pētījums) ir daudzcentru, atklāts, atkārtotu devu pētījums Xenpozyme drošuma un panesamības novērtēšanai, lietojot to 64 nedēļas pediātriskiem pacientiem ar SSMD (A/B un B tips) vecumā līdz 18 gadiem. Turklāt 52. nedēļā tika vērtēti pētnieciskie mērķa kritēriji, kas ir saistīti ar organomegāliju, plaušu un aknu darbību un lineāro augšanu.

Xenpozyme deva atbilstoši devas palielināšanas shēmai no 0,03 mg/kg līdz mērķa devai 3 mg/kg tika pakāpeniski palielināta pavisam 20 pacientiem (4 pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, 9 bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 7 zīdaiņiem/bērniem vecumā līdz 6 gadiem). Zāles tika ievadītas intravenozā infūzijā ik pēc 2 nedēļām līdz 64 nedēļām ilgi. Pētījumā iekļautajiem pacientiem liesas tilpums atbilstoši MRI mērījumam bija ≥ 5 MN. Bija iekļauti visu vecuma grupu pacienti vecumā no 1,5 līdz 17,5 gadiem, abi dzimumi bija pārstāvēti vienādi. Vidējais (SN) vecums SSMD diagnozes noteikšanas laikā bija 2,5 (2,5) gadi. Pētījuma sākumā neiroloģiskas izpausmes tika konstatētas 8 no 20 pediātriskiem pacientiem (40 %), kas atbilst SSMD A/B tipa klīniskai diagnozei. Pārējiem 12 pacientiem bija B tipa SSMD atbilstoša klīniskā diagnoze.

Ārstēšana ar Xenozyme 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli izraisīja DLCo % no prognozētās vērtības, liesas un aknu tilpuma, trombocītu skaita vidējo procentuālo izmaiņu un lineārās augšanas progresēšanas (vērtējot pēc auguma Z indeksa vērtības) uzlabošanos (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. Efektivitātes rādītāju LS vidējās procentuālās izmaiņas (SK) vai izmaiņas (SK) no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai (visu vecumu kohorta)

	Sākotnējā vērtība (n=20)	52. nedēļa (n=20)
Vidējais DLco % no prognozētās vērtības (SN)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
DLco % no prognozētās vērtības procentuālās izmaiņas* 95 % TI		32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Vidējais liesas tilpums (MN) (SN)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Liesas tilpuma procentuālās izmaiņas (MN) 95 % TI		-49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Vidējais aknu tilpums (MN) (SN)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Aknu tilpuma procentuālās izmaiņas (MN) 95 % TI		-40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Vidējais trombocītu skaits (10 ⁹ /l) (SN)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Trombocītu skaita procentuālās izmaiņas 95 % TI		34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Vidējās auguma Z indeksa vērtības (SN)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Auguma Z indeksa vērtību izmaiņas* 95 % TI		0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

*DLco tika vērtēta deviņiem ≥ 5 gadus veciem pediatriskiem pacientiem, kuri varēja veikt testu, auguma Z indeksa vērtības izmaiņas tika vērtētas 19 pediatriskiem pacientiem.

Pirms infūzijas noteiktā keramīda un lizosfingomielīna līmeņa plazmā LS vidējās vērtības pēc 52 terapijas nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija samazinājušās par attiecīgi 57 % (SK: 5,1) un 87,2 % (SK: 1,3).

Xenozyme ietekme uz liesas un aknas tilpumu, trombocītiem un auguma z indeksa vērtībām tika konstatēta visās pētījumā iekļauto bērnu vecuma grupās.

Pētījuma pagarinājums pediatriskiem pacientiem

Divdesmit pediatriskie pacienti, kuri piedalījās pētījumā ASCEND-Peds, turpināja ārstēšanu atklātā pētījuma pagarinājumā un saņēma Xenozyme līdz > 5 gadiem.

Pediatriskiem pacientiem pētījuma laikā līdz 48. mēnesim tika konstatēta efektivitātes rādītāju (DLCo % no prognozētās vērtības, liesas un aknu tilpums, trombocītu skaits, auguma Z indeksa vērtības un kaulu vecums) noturīga uzlabošanās (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Efektivitātes rādītāju vidējās procentuālās izmaiņas vai izmaiņas (SN) no sākotnējā stāvokļa līdz 48. mēnesim (visu vecumu kohorta)

	48. mēnesis
N	5
DLco % no prognozētās vērtības procentuālās izmaiņas (SN)	60,3 (58,5)
N	7
Liesas tilpuma procentuālās izmaiņas (SN)	-69,1 (4,1)
N	7
Aknu tilpuma procentuālās izmaiņas (SN)	-55,4 (11,0)
N	5
Trombocītu skaita procentuālās izmaiņas (SN)	35,8 (42,4)
N	5
Auguma Z indeksa vērtību izmaiņas (SN)	2,3 (0,8)
N	7
Kaulu vecuma izmaiņas (mēneši) (SN)	18,5 (19,0)

N: pacientu skaits

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Xenpozyme vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās skābās sfingomielināzes deficīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa olipudāzes farmakokinētika (FK) tika vērtēta 49 pieaugušiem SSMD slimniekiem no visiem klīniskiem pētījumiem, ievadot to vienu vai vairākas reizes. Lietojot devu 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, vidējā (variācijas koeficients procentos, CV %) maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes zāļu dozēšanas intervālā (AUC_{0-t}) līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17 %) un 607 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20 %).

Uzsūkšanās

Uzsūkšanās nenotiek, jo Xenpozyme tiek ievadīts intravenozi.

Izkliede

Alfa olipudāzes aprēķinātais vidējais (CV%) izklijes tilpums ir 13,1 l (18 %).

Biotransformācija

Alfa olipudāze ir rekombinants cilvēka enzīms un paredzams, ka tas tiks izvadīts, proteolītiski sadaloties mazos peptīdos un aminoskābēs.

Eliminācija

Alfa olipudāzes vidējais (CV%) klīrenss ir 0,331 l/h (22 %). Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija diapazonā no 31,9 līdz 37,6 stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 0,03 līdz 3 mg/kg alfa olipudāzes farmakokinētika bija lineāra. Pēc devas palielināšanas atbilstoši shēmai no 0,1 līdz uzturošajai devai 3 mg/kg, ko ievada ik pēc 2 nedēļām, alfa olipudāzes uzkrāšanās plazmā bija minimāla.

Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas alfa olipudāzes farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma netika konstatētas.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka iedarbība aziātiem (n=2) un citu rasu pacientiem (n=2) bija baltās rases pacientiem novērotajā iedarbības diapazonā.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par iedarbības atšķirībām gados vecākiem cilvēkiem (Xenopozyme klīniskajos pētījumos bija iekļauti tikai 2 pacienti vecumā no 65 līdz 75 gadiem).

Bērni

Alfa olipudāzes FK tika vērtēta 20 pediatriem pacientiem, tai skaitā 4 pusaudžiem, 9 bērniem un 7 bērniem/zīdaiņiem (11. tabula). Pediatriem pacientiem alfa olipudāzes iedarbība bija mazāka nekā pieaugušiem pacientiem. Taču šīs atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

11. tabula. Alfa olipudāzes FK rādītāju vidējās (CV%) vērtības pēc 3 mg/kg ievadīšanas ik pēc 2 nedēļām pusaudžiem, bērniem un bērniem/zīdaiņiem ar SSMD

Vecuma grupa	Vecums (gadi)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg.h/ml)
Pusaudži (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Bērni (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Bērni/zīdaiņi (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Aprakstošās statistikas dati atspoguļo populācijas FK analīzē iegūtos līdzsvara stāvoklī novērotās iedarbības *post hoc* aprēķinus.

AUC_{0-τ}: laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes zāļu dozēšanas intervālā;

C_{max}: maksimālā koncentrācija plazmā; n: kopējais pacientu skaits.

Aknu darbības traucējumi

Alfa olipudāze ir rekombinanta olbaltumviela un paredzams, ka tā tiks izvadīta proteolītiskas sadalīšanas veidā. Tādēļ nav gaidāms, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs alfa olipudāzes farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā ASCEND bija iekļauti četri pacienti (11,1 %) ar viegliem nieru darbības traucējumiem (60 ml/min \leq kreatinīna klīrenss < 90 ml/min). Klīniski nozīmīgas alfa olipudāzes farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem netika konstatētas. Vidēji smagu līdz smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz alfa olipudāzes farmakokinētiku nav zināma. Nav gaidāms, ka alfa olipudāze tiks izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm. Tādēļ nav gaidāms, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs alfa olipudāzes farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Pamatojoties uz drošuma farmakoloģijas, vienas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar savvaļas dzīvnieku sugām (pelēm, žurkām, trušiem, suņiem un pērtiķiem), lietojot devas, kas 10 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*), neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi alfa olipudāzes mutagēnā un kancerogēnā potenciāla novērtēšanai nav veikti.

Pelēm bez skābās sŋingomielināzes (ASMKO) (SSMD slimības modelī) mirstība tika novērota pēc vienas alfa olipudāzes devas, kas bija $\geq 3,3$ reizes lielāka kā *MRHD*, injicējot intravenozas bolus

injekcijas veidā. Taču atkārtotu devu pētījumi liecina, ka alfa olipudāzes ievadīšana atbilstoši devas palielināšanas shēmai pat lielākajā pārbaudītajā devā, kas 10 reizi pārsniedz *MRHD*, neizraisa ar vielu saistītu mirstību un samazināja citu toksicitātes izpausmju smaguma pakāpi.

Grūsnas peles katru dienu ārstējot ar alfa olipudāzi, kad tās iedarbības līmenis ir mazāks kā iedarbība cilvēkiem, kas tiek nodrošināta, lietojot zāles ieteiktajā uzturošās terapijas devā un biežumā, tika novērota palielināta eksencefālijas sastopamība. Šī sastopamība bija nedaudz lielāka nekā vēsturiskie kontroles dati. Šī novērojuma nozīmība cilvēkam nav zināma. Grūsnām trusenēm, katru dienu intravenozi ievadot alfa olipudāzi un kopējai iedarbībai būtiski pārsniedzot to, kāda cilvēkam rodas, lietojot ieteicamo uzturošās terapijas devu ieteiktajā biežumā, neradās augļa anomālijas vai izmaiņas. Pelēm, kurām 7. dienā pēc dzemdībām tika ievadīta 3 mg/kg alfa olipudāzes, alfa olipudāze tika konstatēta pienā 2 dienas pēc ievadīšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-metionīns
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Saharoze

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

5 gadi.

Izšķīdinātas zāles

Pēc izšķīdināšanas sterilā injekciju ūdenī ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 6 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek nekavējoties atšķaidītas, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz atšķaidīšanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Atšķaidītas zāles

Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā koncentrācijā 0,1–3,5 mg/ml ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā un līdz 12 stundām (ieskaitot infūzijas laiku), uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās pēc atšķaidīšanas netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, pēc tam 12 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) istabas temperatūrā (līdz 25 °C).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Xenpozyme 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

4 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai 5 ml flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar silikonizētu hlorbutila elastomēra liofilizācijas aizbāzni un alumīnija aizdari ar atvāzamu plastmasas vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1, 5 vai 10 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Xenpozyme 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

20 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai 20 ml flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar silikonizētu hlorbutila elastomēra liofilizācijas aizbāzni un alumīnija aizdari ar atvāzamu plastmasas vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1, 5, 10 vai 25 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Infūzijas jāievada pakāpeniski, vēlams ar infūziju sūkni.

Zāļu šķīduma pagatavošana

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir jāšķīdina sterilā injekciju ūdenī, jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un pēc tam jāievada intravenozas infūzijas veidā. Šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos. Nevienu brīdi infūziju šķīduma sagatavošanas laikā nedrīkst izmantot filtrējošas ierīces. Izvairieties no putu veidošanās un atšķaidīšanas posmos.

- 1) Nosakiet šķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā konkrētā pacienta ķermeņa masu un nozīmēto devu.
Pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (mg/kg) = pacienta deva (mg). Piemēram, lietojot 20 mg flakonu, pacienta deva (mg), sadalot ar 20 mg flakonā = šķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaits. Ja flakonu skaits ir daļskaitlis, noapaļojiet to līdz nākamajam veselajam skaitlim.
- 2) Izņemiet nepieciešamo skaitu flakonu no ledusskapja un ļaujiet tiem aptuveni 20–30 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai.
- 3) Izšķīdiniet katra flakona saturu, lēnām pa pilienam gar flakona iekšējo sienu injicējot:
1,1 ml sterila injekciju ūdens 4 mg flakonā;
5,1 ml sterila injekciju ūdens 20 mg flakonā.
- 4) Katru flakonu pagāziet slīpi un maigi pagroziet. Katrā flakonā izveidosies 4 mg/ml dzidra bezkrāsaina šķīduma.
- 5) Vizuāli pārbaudiet, vai flakonos pagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Xenpozyme šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja flakonos ir necaurspīdīgas daļiņas vai mainījusies šķīduma krāsa, tos nedrīkst izmantot.
- 6) No atbilstoša skaita flakonu atvelciet tādu pagatavotā šķīduma tilpumu, kas atbilst nozīmētajai devai, un atšķaidiet to ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām šļircē vai infūziju maisā atkarībā no infūzijas tilpuma (ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu atbilstoši pacienta vecumam un/vai ķermeņa masai skatīt 12. tabulā).

11. tabula. Ieteicamie infūzijas tilpumi

	Ķermeņa masa no ≥3 kg līdz <10 kg	Ķermeņa masa no ≥10 kg līdz <20 kg	Ķermeņa masa ≥20 kg (<18 gadus veciem pediatriskiem pacientiēm)	Pieauguši pacienti (≥18 gadus veci)
Deva (mg/kg)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)
0,03	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	5	NP
0,1	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	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

- Dažādiem infūzijas galīgajiem tilpumiem, ņemot vērā pediatrisko pacientu ķermeņa masu (skatīt 12. tabulu)
 - Sagatavojiet infūziju šķīdumu ar koncentrāciju 0,1 mg/ml, tukšā 10 ml šļircē ievadot 0,25 ml (1 mg) 3. solī pagatavotā šķīduma un 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
 - Aprēķiniet tilpumu (ml), kāds nepieciešams pacienta devas iegūšanai (mg).
Piemērs: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml
 - Norādījumi par atšķaidīšanu līdz kopējam tilpumam no ≤ 5 ml līdz ≤ 20 ml, izmantojot šļirci
 - Lēnām gar tukšās šļirces iekšējo sienīņu injicējiet tajā nepieciešamo tilpumu pagatavotā šķīduma.
 - Lēnām pievienojiet pietiekamu daudzumu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai iegūtu nepieciešamo kopējo infūziju tilpumu (izvairieties no putu veidošanās šļircē).
 - Norādījumi par atšķaidīšanu līdz kopējam tilpumam ≥ 50 ml, izmantojot infūziju maisu
 - Tukšs infūziju maisis:
 - Nepieciešamo tilpumu 3. solī pagatavotā šķīduma lēnām injicējiet atbilstoša izmēra sterilā infūziju maisā.
 - Lēnām pievienojiet pietiekamu daudzumu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai iegūtu nepieciešamo kopējo infūziju tilpumu (izvairieties no putu veidošanās maisā).
 - Iepriekš uzpildīts infūziju maisis:
 - No infūziju maisa, kas iepriekš uzpildīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, atvelciet tādu fizioloģiskā šķīduma tilpumu, kāds nepieciešams 12. tabulā norādītā galīgā tilpuma iegūšanai.
 - Nepieciešamo tilpumu 3. solī pagatavotā šķīduma lēnām ievadiet infūziju maisā (izvairieties no putu veidošanās maisā).
- 7) Maigi pagroziet šļirci vai infūziju maisu, lai samaisītu saturu. Nekratiet. Tā kā šis ir olbaltumvielu šķīdums, dažkārt pēc atšķaidīšanas veidojas nelielas nogulsnes (aprakstītas kā tievas caurspīdīgas šķiedras).
 - 8) Ievadīšanas laikā atšķaidītais šķīdums ir jāfiltrē caur sistēmā iestrādātu 0,2 μm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.
 - 9) Pēc infūzijas pabeigšanas infūziju sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, izmantojot tādu pašu infūzijas ātrumu, kāds tika izmantots infūzijas pēdējā daļā.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOGISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Xenpozyme laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem. Izglītojošās programmas mērķis ir mazināt specifisku drošuma apdraudējumu.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kuras tirgū pieejams Xenpozyme, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem/aprūpētājiem, kuri parakstīs, izsniegs vai lietos Xenpozyme, ar profesionālo organizāciju starpniecību būtu pieejams/tiktu nodrošināts šāds izglītojošs vēstījums:

- izglītojoši materiāli VAS;
- izglītojoši materiāli pacientam/aprūpētājam.

1. Izglītojoši materiāli VAS

1.1. Rokasgrāmata VAS, arī medmāsām par infūzijām mājas apstākļos
VAS rokasgrāmatā ir ietverti šādi galvenie elementi.

- Sākumlapā zāles parakstījušā/ārstējošā ārsta/centra kontaktinformācija, kuru var izmantot jebkurā laikā.
- Atgādinājums izlasīt zāļu aprakstu (ZA) pirms ārstēšanas uzsākšanas.
- Lai nodrošinātu informētību par imunogenitātes risku, tā uzraudzību unpārvaldību, rokasgrāmatā ir iekļauta šāda informācija:
 - prasības, ka infūzijas mājas apstākļos veicošie VAS/medmāsas jāapmāca neatliekamās palīdzības pasākumiem un pirms aprūpes sākšanas jāsaņem reanimācijas pasākumu veikšanai nepieciešamais aprīkojums;
 - informācija par ar infūziju saistīto reakciju (ISR), smagas paaugstinātas jutības vai anafilakses pazīmēm un simptomiem un ieteicamajiem pasākumiem zāļu nevēlamo blakusparādību (NBP) pārvaldībai, ja tās rodas;
 - atgādinājums, ka lietojama tikai ārstējošā/zāles parakstījušā ārsta nozīmētā uzturošā deva (mg/kg);
 - norādījums sazināties ar zāles parakstījušo/ārstējošo ārstu, ja pacientam ir radušās ISR pazīmes/simptomi, paaugstināta jutība, anafilakse vai arī tad, ja ir izlaista vai atlikta viena vai vairākas infūzijas.
- Pacienta medicīniska novērtēšana pirms infūzijas ievadīšanas mājas apstākļos.
- Prasības un organizatoriskie pasākumi, lai infūzijas varētu veikt mājas apstākļos, tai skaitā aprīkojums, premedikācija un neatliekamā terapija.
- Sīkāka informācija un norādījumi par zāļu sagatavošanu, šķīdināšanu, atšķaidīšanu un ievadīšanu, lai novērstu zāļu lietošanas kļūdu risku. Aprēķina veidne, lai sagatavotu infūziju šķīdumu, ņemot vērā nozīmēto uzturošo devu un pacienta ķermeņa masu, kā arī norādījumi par aprēķina un infūzijas datuma pierakstīšanu.
- Aprēķina veidni var izmantot par pamatu infūzijas datu reģistrēšanai pacienta medicīniskajā dokumentācijā.
- Atgādinājums pārbaudīt, vai ir nepieciešamas papildu piegādes.

2. Izglītojošie materiāli pacientam

2.1 Pacienta kartīte pacientiem/aprūpētājiem

Pacienta kartītē ir ietverti šādi elementi.

- Norādījums pacientiem/aprūpētājiem steidzami vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja infūzijas laikā vai pēc tās rodas vai pastiprinās jebkādas kartītē norādītās ISR, smagas paaugstinātas jutības vai anafilakses pazīmes un simptomi, un ziņot par šo notikumu ārstējošajam/zāles parakstījušajam ārstam.
- Zāles parakstījušā/ārstējošā ārsta/centra kontaktinformācija, kuru var izmantot jebkurā laikā.

- Atgādinājums sievietēm ar reprodaktīvo potenciālu (SRP), ka jāapspiež ar zāļu parakstošo/ārstējošo ārstu efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošanas nepieciešamība ārstēšanas laikā un 14 dienas pēc pēdējās devas lietošanas, ja ārstēšana ar Xenpozyme tiek pārtraukta.
- Atgādinājums SRP, ka viņām ir jāsaņemas ar zāļu parakstošo/ārstējošo ārstu, ja rodas aizdomas par grūtniecības iestāšanos vai tā tiek plānota.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xenpozyme 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
olipudase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 4 mg alfa olipudāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī:

L-metionīns,
nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
saharoze.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons
5 flakoni
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Lai iegūtu vairāk informācijas, skenējiet QR kodu vai apmeklējiet vietni www.xenpozyme.info.sanofi

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1659/005 1 flakons
EU/1/22/1659/006 5 flakoni
EU/1/22/1659/007 10 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xenpozyme 4 mg pulveris koncentrātam
olipudase alfa
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg

6. CITA

Sanofi B.V.-NL

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xenpozyme 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
olipudase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 20 mg alfa olipudāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī:

L-metionīns,
nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
saharoze.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons
5 flakoni
10 flakoni
25 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Lai iegūtu vairāk informācijas, skenējiet QR kodu vai apmeklējiet vietni www.xenpozyme.info.sanofi

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xenpozyme 20 mg pulveris koncentrātam
olipudase alfa
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg

6. CITA

Sanofi B.V.-NL

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xenpozyme 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Xenpozyme 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai olipudase alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xenpozyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xenpozyme lietošanas
3. Kā Xenpozyme ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xenpozyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xenpozyme un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Xenpozyme

Xenpozyme satur enzīmu, ko sauc par alfa olipudāzi.

Kādam nolūkam Xenpozyme lieto

Xenpozyme lieto, lai ārstētu iedzimtus traucējumus, ko sauc par skābās sfingomielināzes deficītu (SSMD). To lieto bērniem un pieaugušajiem ar A/B vai B tipa SSMD, lai ārstētu ar galvas smadzenēm nesaistītas SSMD pazīmes un simptomus.

Kā Xenpozyme darbojas

SSMD slimniekiem nav tādas enzīma skābās sfingomielināzes versijas, kas darbotos pilnvērtīgi. Tā rezultātā uzkrājas viela, ko sauc par sfingomielīnu, kas bojā tādus orgānus kā liesa, aknas, sirds, plaušas un asinis. Alfa olipudāze darbojas tādā pašā veidā, kā darbotos dabiskais enzīms, un tādējādi aizstāj to, samazinot sfingomielīna uzkrāšanos orgānos un ārstējot pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Xenpozyme lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Xenpozyme šādos gadījumos:

- Ja Jums ir bijušas dzīvībai bīstamas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pret alfa olipudāzi (skatīt turpmāk sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums var būt blakusparādības, ko sauc par ar infūziju saistītām reakcijām (ISR) un ko var izraisīt zāļu infūzija (ievadīšana pilienuveidā). Tās var rasties Xenpozyme infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas.

To vidū var būt alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu) un tādi simptomi kā galvassāpes, piepacelti niezoši izsitumi (nātrene), drudzis, slikta dūša, vemšana un ādas nieze.

Ja domājat, ka Jums ir radusies ISR, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Ja Jums infūzijas laikā radīsies smaga alergiska reakcija, ārsts Jums pārtrauks infūziju un nodrošinās atbilstošu medikamentozu terapiju. Ārsts Jums novērtēs turpmāku Xenozyme devu ievadīšanas risku un ieguvumus.

Ja Jums ir viegla vai vidēji smaga ISR, ārsts vai medmāsa var uz laiku pārtraukt infūziju, samazināt infūzijas ātrumu un/vai samazināt devu.

Ārsts var Jums dot (vai ir devis) citas zāles alergisku reakciju profilaksei vai ārstēšanai.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk ar regulāriem starplaikiem, pielāgojot devu, ārsts Jums nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi Jums darbojas aknas (nosakot aknu enzīmu līmeni) (skatīt 3. punktu).

Citas zāles un Xenozyme

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pieredzes par Xenozyme lietošanu grūtniecēm nav. Ja sieviete Xenozyme lieto grūtniecības laikā, tas var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušajam bērnam. Xenozyme grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 14 dienas pēc pēdējās devas lietošanas, ja ārstēšana ar Xenozyme tiek pārtraukta, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Nav zināms, vai Xenozyme izdalās mātes pienā cilvēkam. Xenozyme tika konstatēts mātes pienā dzīvniekiem. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tad, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un Xenozyme sniegto ieguvumu mātei, ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai Xenozyme lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xenozyme var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo Jums var pazemināties asinsspiediens (kas var izraisīt ģīboņa sajūtu).

Xenozyme satur nātriju

Šīs zāles satur 0,60 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 4 mg flakonā vai 3,02 mg nātrija katrā 20 mg flakonā. Tas attiecīgi ir līdzvērtīgi 0,03 % un 0,15 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem un pusaudžiem un attiecīgi $\leq 0,08$ % un $\leq 0,38$ % maksimālās pieļaujamās nātrija dienas devas bērniem līdz 16 gadu vecumam.

3. Kā Xenozyme ievada

Xenozyme Jums tiks ievadīts pilienvēdā (infūzijā) tāda veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze SSMD vai citu vielmaiņas slimību ārstēšanā.

Jums ievadītā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un tā tiks ievadīta ik pēc divām nedēļām.

Ārstēšana tiek sākta ar mazu zāļu devu, ko pakāpeniski palielina.

Infūzija parasti ilgst aptuveni 3–4 stundas, bet var būt īsāka vai ilgāka atkarībā no ārsta lēmuma, kā arī var būt īsāka devas palielināšanas periodā.

Pieauguši pacienti

Xenozyme ieteicamā sākumdeva ir 0,1 mg uz katru kg ķermeņa masas. Tā tiek palielināta plānotā veidā ar katru nākamo devu, līdz tiek sasniegta ieteicamā deva 3 mg uz katru kg ķermeņa masas ik pēc

2 nedēļām. Parasti ieteicamās devas sasniegšanai nepieciešamas 14 nedēļas, taču saskaņā ar ārsta lēmumu šis laiks var būt ilgāks.

Bērni

Xenozyme ieteicamā sākumdeva ir 0,03 mg uz katru kg ķermeņa masas. Nākamās devas jāpalielina plānotā veidā līdz ieteicamajai devai 3 mg uz katru kg ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām. Parasti ieteicamās devas sasniegšanai nepieciešamas 16 nedēļas, taču saskaņā ar ārsta lēmumu šis laiks var būt ilgāks.

Infūzija mājas apstākļos

Jūsu ārsts Xenozyme infūziju mājas apstākļos var apsvērt tad, ja Jūs lietojat stabilu devu un labi panesat infūzijas. Lēmums par infūziju veikšanu mājas apstākļos jāpieņem pēc tam, kad ārsts ir novērtējis situāciju un sniedzis savus ieteikumus. Ja Jums Xenozyme infūzijas laikā rodas blakusparādība, persona, kura Jums veic infūziju mājas apstākļos, var apturēt infūziju un uzsākt atbilstošu medikamentozu terapiju.

Norādījumi par pareizu lietošanu

Xenozyme tiek ievadīts intravenozā infūzijā (pilienveidā vēnā). Tas tiek piegādāts kā pulveris, kas pirms ievadīšanas tiks samaisīts ar sterilu ūdeni.

Ja Jums Xenozyme ievadīts vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka Jums ievadītā infūzija nav tāda, kā parasti, nekavējoties informējiet ārstu.

Ja esat izlaidis Xenozyme infūziju

Ir svarīgi saņemt infūziju ik pēc 2 nedēļām. Infūzija tiek uzskatīta par izlaistu, ja nav ievadīta 3 dienu laikā pēc plānotā infūzijas datuma. Atkarībā no izlaisto devu skaita Jūsu ārsts var atsākt zāļu lietošanu ar mazāku devu.

Ja esat izlaidis infūziju vai nevarat ierasties uz plānoto apmeklējumu, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pacientiem šo zāļu ievadīšanas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas ir konstatētas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR).

Nopietnākās blakusparādības var būt pēkšņas smagas alerģiskas reakcijas, piepacelti, niezoši izsitumi (nātrene), izsitumi, paaugstināts aknu enzīmu līmenis un neregulāra sirds darbība.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums rodas ISR vai alerģiska reakcija.

Ja Jums rodas infūzijas izraisīta reakcija, Jums var tikt dotas papildu zāles turpmāko reakciju ārstēšanai vai novēršanai. Ja infūzijas izraisītā reakcija ir smaga, ārsts Jums var pārtraukt Xenozyme infūziju un uzsākt atbilstošu medikamentozu terapiju.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- drudzis – paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- piepacelti niezoši izsitumi (nātrene);
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- muskuļu sāpes;
- ādas nieze;

- paaugstināti iekaisuma rādītāji asins analīzēs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi (dažāda veida izsitumi, dažreiz ar niezi);
- sāpes vēdera augšdaļā;
- nogurums;
- patoloģisks aknu darbību raksturojošās asins analīzes rezultāts;
- caureja;
- ādas apsārtums;
- locītavu sāpes;
- muguras sāpes;
- drebuļi;
- apgrūtināta elpošana;
- nepatīkama sajūta vēderā;
- sāpes kaulos;
- sāpes;
- pazemināts asinsspiediens;
- spēcīgi sirdspuksti, kas var būt ātri vai neregulāri;
- ātra sirdsdarbība;
- aknu sāpes;
- smagas alerģiskas reakcijas;
- ļoti stipra siltuma sajūta;
- rīkles un balsenes kairinājums;
- saspringuma sajūta rīklē un rīkles pietūkums;
- sēkšana;
- ādas bojājumi (piemēram, norobežoti piepacelti vai sarkani plakani bojājumi);
- straujš pietūkums zem ādas tādos apvidos kā seja, rīkle, rokas un kājas, kas var apdraudēt dzīvību, ja rīkles pietūkuma dēļ ir bloķēti elpceļi;
- sāpes vēderā;
- niezošas vai sarkanas acis;
- nepatīkama sajūta acīs;
- vājums;
- normai neatbilstošs iekaisuma rādītāju līmenis asins analīzēs;
- ar katetra ievietošanas vietu saistītas reakcijas, tai skaitā sāpes, nieze vai pietūkums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xenpozyme

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Xenpozyme pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas ieteicams izlietot nekavējoties.

Ja sagatavotais šķīdums netiek lietots uzreiz, to drīkst uzglabāt līdz 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas šķīdumu var glabāt līdz 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā un pēc tam 12 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet ārstam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xenpozyme satur

- Aktīvā viela ir alfa olipudāze. Vienā flakonā ir 4 mg vai 20 mg alfa olipudāzes.
- Citas sastāvdaļas ir
 - L-metionīns,
 - nātrija dihidrogēnfosfāta heptahidrāts,
 - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
 - saharoze.

Skatīt 2. punktu “Xenpozyme satur nātriju”.

Xenpozyme ārējais izskats un iepakojums

Xenpozyme ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā (4 mg vai 20 mg flakonā). Pulveris ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Pēc samaisīšanas ar sterilu ūdeni tas ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Šķīdums pirms infūzijas vēl ir jāatšķaida.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V., Paasheuveelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē un vietnē: www.xenpozyme.info.sanofi, vai ar viedtālruni skenējot turpmāk norādīto QR kodu (kas ir norādīts arī uz ārējās kastītes).

<QR koda vietturis>

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Zāļu šķīduma pagatavošana

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir jāšķīdina sterilā injekciju ūdenī, jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un pēc tam jāievada intravenozas infūzijas veidā. Šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos. Nevienam bērnam infūziju šķīduma sagatavošanas laikā nedrīkst izmantot filtrējošas ierīces. Izvairieties no putu veidošanās šķīdināšanas un atšķaidīšanas posmos.

- 1) Nosakiet šķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā konkrētā pacienta ķermeņa masu un nozīmēto devu.
Pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (mg/kg) = pacienta deva (mg). Piemēram, lietojot 20 mg flakonu, pacienta deva (mg), sadalot ar 20 mg flakonā = šķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaits. Ja flakonu skaits ir daļskaitlis, noapaļojiet to līdz nākamajam veselajam skaitlim.
- 2) Izņemiet nepieciešamo skaitu flakonu no ledusskapja un ļaujiet tiem aptuveni 20–30 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai.
- 3) Izšķīdiniet katru flakona saturu, lēnām pa pilienam gar flakona iekšējo sienu injicējot:
1,1 ml sterila injekciju ūdens 4 mg flakonā;
5,1 ml sterila injekciju ūdens 20 mg flakonā.
- 4) Katru flakonu pagāziet slīpi un maigi pagroziet. Katrā flakonā izveidosies 4 mg/ml dzidra bezkrāsaina šķīduma.
- 5) Vizuāli pārbaudiet, vai flakonos pagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un vai nav mainījusies tā krāsa. Xenpozyme šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam. Ja flakonos ir necaurspīdīgas daļiņas vai mainījusies šķīduma krāsa, tos nedrīkst izmantot.
- 6) No atbilstoša skaita flakonu atvelciet tādu pagatavotā šķīduma tilpumu, kas atbilst nozīmētajai devai, un atšķaidiet to ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām šļircē vai infūziju maisā atkarībā no infūzijas tilpuma (ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu atbilstoši pacienta vecumam un/vai ķermeņa masai skatīt 1. tabulā).

1. tabula. Ieteicamie infūzijas tilpumi

	Ķermeņa masa no ≥ 3 kg līdz < 10 kg	Ķermeņa masa no ≥ 10 kg līdz < 20 kg	Ķermeņa masa ≥ 20 kg (<18 gadus veci pediatrikie pacienti)	Pieauguši pacienti (≥18 gadus veci)
Deva (mg/kg)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)
0,03	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	5	NA
0,1	Tilpums būs atkarīgs no ķermeņa masas	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

- Dažādiem infūzijas galīgajiem tilpumiem, ņemot vērā pediatriko pacientu ķermeņa masu (skatīt 1. tabulu)
 - Sagatavojiet infūziju šķīdumu ar koncentrāciju 0,1 mg/ml, tukšā 10 ml šļircē ievadot 0,25 ml (1 mg) 3. solī pagatavotā šķīduma un 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
 - Aprēķiniet tilpumu (ml), kāds nepieciešams pacienta devas iegūšanai (mg).
Piemērs: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml

- Norādījumi par atšķaidīšanu līdz kopējam tilpuma no ≤ 5 ml līdz ≤ 20 ml, izmantojot šļirci
 - Lēnām gar tukšās šļirces iekšējo sienīņu injicējiet nepieciešamo tilpumu pagatavotā šķīduma.
 - Lēnām pievienojiet pietiekamu daudzumu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai iegūtu nepieciešamo kopējo infūziju tilpumu (izvairieties no putu veidošanās šļircē).

- Norādījumi par atšķaidīšanu līdz kopējam tilpuma ≥ 50 ml, izmantojot infūziju maisu
 - Tukšs infūziju mais:
 - nepieciešamo tilpumu 3. solī pagatavotā šķīduma lēnām injicējiet atbilstoša izmēra sterilā infūziju maisā;
 - lēnām pievienojiet pietiekamu daudzumu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai iegūtu nepieciešamo kopējo infūziju tilpumu (izvairieties no putu veidošanās maisā).
 - Iepriekš uzpildīts infūziju mais:
 - no infūziju maisa, kas iepriekš uzpildīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, atvelciet tādu fizioloģiskā šķīduma tilpumu, kāds nepieciešams 1. tabulā norādītā galīgā tilpuma iegūšanai;
 - nepieciešamo tilpumu 3. solī pagatavotā šķīduma lēnām ievadiet infūziju maisā (izvairieties no putu veidošanās maisā).

- 7) Maigi pagroziet šļirci vai infūziju maisu, lai samaisītu saturu. Nekratiet. Tā kā šis ir olbaltumvielu šķīdums, dažkārt pēc atšķaidīšanas veidojas nelielas nogulsnes (aprakstītas kā tievas caurspīdīgas šķiedras).
- 8) Ievadīšanas laikā atšķaidītais šķīdums ir jāfiltrē caur sistēmā iestrādātu 0,2 μ m filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.
- 9) Pēc infūzijas pabeigšanas, infūziju sistēma ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, izmantojot tādu pašu infūzijas ātrumu, kāds tika izmantots infūzijas pēdējā daļā.