ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Xenpozyme 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de olipudase alfa*.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,60 mg de sódio.

Xenpozyme 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de olipudase alfa*.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 3,02 mg de sódio.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 4 mg de olipudase alfa por ml. Cada frasco para injetáveis deve ser diluído antes da utilização (ver secção 6.6).

*A olipudase alfa é uma esfingomielinase ácida humana recombinante e é produzida numa linha celular de ovário de hamster chinês (*Chinese Hamster Ovary,* CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xenpozyme é indicado como terapêutica de substituição enzimática para o tratamento de manifestações não relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) de deficiência de esfingomielinase ácida (*Acid Sphingomyelinase Deficiency,* ASMD) em doentes pediátricos e adultos com tipo A/B ou tipo B.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Xenpozyme deve ser supervisionado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de ASMD ou outros distúrbios metabólicos hereditários. A perfusão de Xenpozyme

deve ser administrada por um profissional de saúde com acesso a apoio médico adequado para gerir potenciais reações graves, tais como reações de hipersensibilidade sistémica graves.

Posologia

O metabolismo rápido da esfingomielina (*sphingomyelin,* SM) acumulada pela olipudase alfa gera produtos de degradação pró-inflamatórios, que podem induzir reações associadas à perfusão e/ou elevações transitórias das enzimas hepáticas.
O tratamento com Xenpozyme deve ser sempre iniciado com um regime de aumento gradual da dose (ver abaixo) para minimizar o risco de reações associadas à perfusão, incluindo reações de fase aguda e aumento das transaminases hepáticas. Todas as instruções de posologia e administração (ver abaixo), e de preparação e manuseamento (ver secção 6.6), devem ser seguidas para evitar o risco de sobredosagem (ver secção 4.9).
De notar que o aumento gradual da dose para os doentes pediátricos é diferente do dos adultos. Para além do regime de aumento gradual da dose, cada dose tem de ser administrada utilizando uma velocidade de perfusão faseada (ver Tabelas 3 e 4).
Para doses esquecidas, ver também abaixo. A perfusão domiciliária para os doentes só deve ser considerada após a fase de aumento gradual da dose.

A dose de Xenpozyme baseia-se no peso corporal real para doentes com um índice de massa corporal (IMC) ≤ 30 ou num peso corporal ideal para doentes com um IMC > 30 (ver secção para doentes com um IMC > 30).

Adultos

Fase de aumento gradual da dose
A dose inicial recomendada de Xenpozyme é de 0,1 mg/kg* para adultos (consultar também a subsecção de doses em falta para orientação adicional) e, subsequentemente, a dose deve ser aumentada de acordo com o regime de aumento gradual da dose apresentado na Tabela 1:

Tabela 1: Regime de aumento gradual da dose em adultos

Doentes adultos (≥18 anos de idade)	
Primeira dose (Dia 1/Semana 0)	0,1 mg/kg*
Segunda dose (Semana 2)	0,3 mg/kg*
Terceira dose (Semana 4)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (Semana 6)	0,6 mg/kg*
Quinta dose (Semana 8)	0,6 mg/kg*
Sexta dose (Semana 10)	1 mg/kg*
Sétima dose (Semana 12)	2 mg/kg*
Oitava dose (Semana 14)	3 mg/kg* (dose de manutenção recomendada)

*O peso corporal real será utilizado para doentes com um IMC ≤ 30. Para doentes com um IMC > 30, será utilizado um peso corporal ideal conforme descrito abaixo.

Fase de manutenção
A dose de manutenção recomendada de Xenpozyme é de 3 mg/kg* a cada 2 semanas.
*O peso corporal real será utilizado para doentes com um IMC ≤ 30. Para doentes com um IMC > 30, será utilizado um peso corporal ideal conforme descrito abaixo.

População pediátrica

Fase de aumento gradual a dose
A dose inicial recomendada de Xenpozyme é de 0,03 mg/kg* para doentes pediátricos, e a dose deve ser subsequentemente aumentada de acordo com o regime de aumento gradual da dose apresentado na Tabela 2A:

Tabela 2A: Regime de aumento gradual da dose em doentes pediátricos

Doentes pediátricos (0 a <18 anos de idade)	
Primeira dose (Dia 1/Semana 0)	0,03 mg/kg*
Segunda dose (Semana 2)	0,1 mg/kg*
Terceira dose (Semana 4)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (Semana 6)	0,3 mg/kg*
Quinta dose (Semana 8)	0,6 mg/kg*
Sexta dose (Semana 10)	0,6 mg/kg*
Sétima dose (Semana 12)	1 mg/kg*
Oitava dose (Semana 14)	2 mg/kg*
Nona dose (Semana 16)	3 mg/kg* (dose de manutenção recomendada)

*O peso corporal real será utilizado para doentes com um IMC ≤ 30. Para doentes com um IMC > 30, será utilizado um peso corporal ideal conforme descrito abaixo.

Fase de manutenção
A dose de manutenção recomendada de Xenpozyme é de 3 mg/kg* a cada 2 semanas.
*O peso corporal real será utilizado para doentes com um IMC ≤ 30. Para doentes com um IMC > 30, será utilizado um peso corporal ideal conforme descrito abaixo.

Doentes com IMC > 30

Em doentes adultos e pediátricos com um índice de massa corporal (IMC) > 30, o peso corporal utilizado para calcular a dose de Xenpozyme é estimado através do seguinte método (para aumento gradual da dose e fases de manutenção).
Peso corporal (kg) a utilizar para cálculo da dose = 30 × (altura real em m)^2

Exemplo:
Para um doente com:
IMC de 38
peso corporal de 110 kg
altura de 1,7 m.
A dose a administrar será calculada utilizando um peso corporal de 30 × 1,7^2 = 86,7 kg.

Doses esquecidas

Uma dose é considerada esquecida quando não administrada dentro de 3 dias da data programada. Quando uma dose de Xenpozyme é esquecida, a dose seguinte deve ser administrada conforme descrito abaixo assim que possível. Posteriormente, as administrações devem ser agendadas a cada 2 semanas a partir da data da última administração. O regime de aumento gradual da dose para a administração de Xenpozyme previne uma libertação rápida de catabolitos, que pode resultar em toxicidade grave, como inflamação hepática/elevações da transaminase, reações associadas à perfusão graves e potencialmente fatais ou mesmo morte (ver secção 4.4, 4.8 e 4.9). Um doente que não tenha amplamente reduzido ou tenha suspeita de reacumulação, devido a doses esquecidas, deve retomar o tratamento com uma dose mais baixa.

Tabela 2B: Recomendações de dose de Xenpozyme para doentes adultos e pediátricos após uma ou várias doses esquecidas.

Doses esquecidas consecutivas	**Fase de aumento gradual da dose**	**Fase de manutenção**
Se 1 perfusão for esquecida*:	A última dose tolerada deve ser administrada, antes de retomar o aumento gradual da dose de acordo com o regime em adultos (Tabela 1)	A dose de manutenção deve ser administrada e o calendário de tratamento ajustado em conformidade.

	ou em doentes pediátricos (Tabela 2A).	
Se 2 perfusões consecutivas forem esquecidas*:	Deve ser administrado 1 nível de dose abaixo da última dose tolerada (usando uma dose mínima de 0,3 mg/kg), antes de retomar o aumento gradual da dose de acordo com a Tabela 1 ou a Tabela 2A.	Deve ser administrada 1 dose abaixo da dose de manutenção (ou seja, 2 mg/kg). Em seguida, para perfusões subsequentes, deve ser administrada a dose de manutenção (3 mg/kg) a cada 2 semanas.
Se 3 ou mais perfusões consecutivas forem esquecidas:	Para doentes adultos que não completaram o regime de aumento gradual da dose, reiniciar o regime de aumento gradual da dose a partir da primeira dose do regime descrito na Tabela 1. Para doentes pediátricos que não completaram o regime de aumento gradual da dose, reiniciar o regime de aumento gradual da dose a partir da primeira dose do regime descrito na Tabela 2A.	Para doentes adultos que não tomaram a dose de manutenção durante 3 ou mais doses consecutivas, durante as quais a esfingomielina poderia ter reacumulado, o médico é aconselhado a reiniciar o regime de aumento gradual da dose a partir da primeira dose do regime descrito na Tabela 1. Para doentes pediátricos que não tomaram a dose de manutenção durante 3 ou mais doses consecutivas, durante as quais a esfingomielina poderia ter reacumulado, o médico é aconselhado a reiniciar o regime de aumento gradual da dose a partir da primeira dose do regime descrito na Tabela 2A.

* Se na seguinte perfusão programada após uma dose esquecida a dose administrada for 0,3 ou 0,6 mg/kg, essa dose deve ser administrada duas vezes de acordo com a Tabela 1 e a Tabela 2A.

Monitorização do nível de transaminases

Os níveis de transaminases (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST]) devem ser obtidos antes do início do tratamento e monitorizados durante quaisquer fases de aumento gradual da dose (ver secção 4.4). Se os níveis de transaminases pré-perfusão estiverem elevados acima da situação basal e >2 vezes o limite superior normal (LSN), a dose de Xenpozyme pode ser ajustada (dose anterior repetida ou reduzida) ou o tratamento pode ser temporariamente suspenso de acordo com o grau de elevação das transaminases. Se um doente necessitar de um ajuste da dose ou interrupção do tratamento, o reinício do tratamento deve seguir o regime de aumento gradual da dose descrito na Tabela 1 e na Tabela 2A para doentes adultos e pediátricos, respetivamente, e recomendações em caso de doses em falta (ver secção de doses em falta).

Populações especiais

Doentes idosos
Não é recomendado qualquer ajuste posológico para doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Modo de administração

Xenpozyme destina-se apenas a utilização intravenosa. As perfusões devem ser administradas de forma gradual, de preferência utilizando uma bomba de perfusão.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Após reconstituição e diluição, a solução é administrada como uma perfusão intravenosa. As taxas de perfusão devem ser aumentadas gradualmente durante a perfusão apenas na ausência de reações associadas à perfusão (no caso de reações associadas à perfusão, ver secção 4.4.). A taxa de perfusão e a duração da perfusão (+/- 5 min) para cada passo da perfusão estão detalhadas na Tabela 3 e Tabela 4.

Ao determinar a taxa de perfusão nas Tabelas 3 e 4, utilizar o nível de dose a partir do regime de aumento gradual da dose, que se encontra na Tabela 1 (adultos) ou na Tabela 2A (doentes pediátricos).

Tabela 3: Taxas de perfusão e duração da perfusão em doentes adultos

Dose* (mg/kg)	Taxas de perfusão Duração da perfusão				Duração aproximada da perfusão
	passo 1	passo 2	passo 3	passo 4	
0,1	20 ml/h durante 20 min	60 ml/h durante 15 min	NA	NA	35 min
0,3 a 3	3,33 ml/hora durante 20 min	10 ml/h durante 20 min	20 ml/h durante 20 min	33,33 ml/hora durante 160 min	220 min

h: hora; min: minuto; NA: Não aplicável
*Nível de dose a partir do regime de aumento gradual da dose na Tabela 1

Tabela 4:Taxas de perfusão e duração da perfusão em doentes pediátricos

Dose* (mg/kg)	Taxas de infusão Duração da perfusão				Duração aproximada da perfusão
	passo 1	passo 2	passo 3	passo 4	
0,03	0,1 mg/kg/h durante toda a perfusão	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h em diante	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h em diante	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h durante 20 min	1 mg/kg/h em diante	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NA: Não aplicável
*Nível de dose a partir do regime de aumento gradual da dose na Tabela 2A

Os sinais e sintomas de reações associadas à perfusão (RAP), como cefaleias, urticária, pirexia, náuseas e vómitos, e outros sinais ou sintomas de hipersensibilidade, devem ser monitorizados durante a perfusão. Dependendo da gravidade dos sintomas, a perfusão pode ser retardada, interrompida ou descontinuada e pode ser iniciado tratamento médico adequado, conforme necessário.

Em caso de hipersensibilidade grave e/ou reação anafilática, o tratamento com Xenpozyme deve ser descontinuado imediatamente (ver secção 4.4).

No final da perfusão (quando a seringa ou o saco de perfusão estiver vazio), a linha de perfusão deve ser irrigada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) utilizando a mesma taxa de perfusão utilizada para a última parte da perfusão.

Perfusão no domicílio durante a fase de manutenção

Pode ser considerada a perfusão no domicílio sob a supervisão de um profissional de saúde para doentes em dose de manutenção e que estejam a tolerar bem as suas perfusões. A decisão de um doente passar para a perfusão domiciliária deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico prescritor.
Deve estar prontamente disponível apoio médico adequado, incluindo pessoal com formação em medidas de emergência, quando Xenpozyme é administrado. Se ocorrerem reações anafiláticas ou outras reações agudas, interrompa imediatamente a perfusão de Xenpozyme, inicie o tratamento médico adequado e procure cuidados médicos. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves, as perfusões subsequentes só devem ocorrer num ambiente onde estejam disponíveis medidas de reanimação. A dose e a taxa de perfusão utilizada no domicílio devem permanecer as mesmas que foram utilizadas no ambiente clínico supervisionado e não devem ser alteradas sem supervisão do médico prescritor. Em caso de falha de doses ou atraso na perfusão, o médico prescritor deve ser contactado, uma vez que as perfusões subsequentes podem ocorrer num ambiente clínico supervisionado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafilática) à olipudase alfa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Ausência de transferência através da barreira hematoencefálica
Não se espera que Xenpozyme atravesse a barreira hematoencefálica ou module as manifestações do SNC da doença.

Reações associadas com a perfusão (RAP)

As RAP ocorreram em aproximadamente 58% dos doentes tratados com Xenpozyme em estudos clínicos. Estas RAP incluíram reações de hipersensibilidade e reações de fase aguda (ver secção 4.8). As RAP mais frequentes foram cefaleias, urticária, pirexia, náuseas e vómitos (ver secção 4.8). As RAP ocorreram tipicamente entre o momento da perfusão e até 24 horas após a conclusão da perfusão.

Ocorreram reações adversas graves, incluindo morte, após sobredosagem durante a fase de aumento gradual da dose (ver secções 4.2 e 4.9).

Hipersensibilidade/anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em doentes tratados com Xenpozyme (ver secção 4.8). Em estudos clínicos, ocorreram reações de hipersensibilidade em 7 (17,5%) doentes adultos e 9 (45%) doentes pediátricos, incluindo um doente pediátrico que sofreu anafilaxia.

Gestão

Os doentes devem ser observados atentamente durante e por um período de tempo apropriado após a perfusão, com base no julgamento clínico. Os doentes devem ser informados sobre os potenciais sintomas de hipersensibilidade/anafilaxia e instruídos para procurar cuidados médicos imediatos caso ocorram sintomas. A gestão das RAP deve basear-se na gravidade dos sinais e sintomas e pode incluir a interrupção temporária da perfusão de Xenpozyme, a redução da taxa de perfusão e/ou o tratamento médico apropriado.

Se ocorrer hipersensibilidade grave ou anafilaxia, Xenpozyme deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado tratamento médico adequado. O doente que sofreu anafilaxia no estudo clínico foi submetido a um regime de dessensibilização personalizado que permitiu ao doente retomar o tratamento a longo prazo com Xenpozyme na dose de manutenção recomendada. O médico prescritor deve avaliar os riscos e benefícios da readministração Xenpozyme após anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave. Se considerar a readministração de Xenpozyme após anafilaxia, o médico prescritor deve contactar o representante local da Sanofi para obter aconselhamento sobre a readministração. Nestes doentes, deve ter-se extrema precaução, com medidas de reanimação adequadas disponíveis, quando Xenpozyme é readministrado.

Se ocorrerem RAP ligeiras ou moderadas, a taxa de perfusão pode ser reduzida ou temporariamente interrompida, a duração de cada passo para uma perfusão individual pode ser aumentada e/ou a dose de Xenpozyme reduzida. Se um doente necessitar de uma redução da dose, o novo aumento gradual deve seguir o aumento gradual da dose descrito na Tabela 1 e na Tabela 2A para doentes adultos e pediátricos, respetivamente (ver secção 4.2).

Os doentes podem ser pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou glucocorticoides para prevenir ou reduzir reações alérgicas.

Imunogenicidade

Foram notificados anticorpos anti-fármaco (ADA) emergentes do tratamento em doentes adultos e pediátricos durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8). Podem ocorrer RAP e reações de hipersensibilidade independentemente do desenvolvimento de AAM. A maioria das RAP e reações de hipersensibilidade foram ligeiras ou moderadas e foram tratadas com práticas clínicas padrão.
Podem ser considerados testes IgE AAM para doentes que apresentaram uma reação de hipersensibilidade grave à olipudase alfa.
Embora em estudos clínicos não tenha sido relatada qualquer perda de eficácia, podem ser considerados testes de IgG AAM em caso de perda de resposta à terapêutica.

Elevação transitória das transaminases

Em estudos clínicos foram notificadas elevações transitórias das transaminases (ALT ou AST) no período de 24 a 48 horas após as perfusões, durante a fase de aumento gradual da dose com Xenpozyme (ver secção 4.8). No momento da próxima perfusão programada, estes níveis elevados de transaminases geralmente regressaram aos níveis observados antes da perfusão de Xenpozyme.

Os níveis de transaminases (ALT e AST) devem ser obtidos no período de 1 mês antes do início do tratamento com Xenpozyme (ver secção 4.2). Durante o aumento gradual da dose ou após retomar o tratamento após doses em falta, os níveis de transaminases devem ser obtidos nas 72 horas anteriores à próxima perfusão programada de Xenpozyme. Se o nível de transaminases na situação basal ou pré-perfusão for >2 vezes o LSN durante o aumento gradual da dose, então devem ser obtidos níveis de transaminases adicionais no prazo de 72 horas após o fim da perfusão. Se os níveis de transaminases pré-perfusão estiverem elevados acima da situação basal e > 2 vezes o LSN, a dose de Xenpozyme pode ser ajustada (dose anterior repetida ou reduzida) ou o tratamento pode ser temporariamente suspenso de acordo com o grau de elevação das transaminases (ver secção 4.2).
Ao atingir a dose de manutenção recomendada, podem ser realizados testes de transaminases como parte da gestão clínica de rotina da ASMD.

Teor de sódio

Este medicamento contém 0,60 mg de sódio por frasco para injetáveis de 4 mg ou 3,02 mg de sódio por frasco para injetáveis de 20 mg, equivalente a 0,03 ou 0,15%, respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio na dieta para um adulto ou um adolescente, e ≤ 0,08% e ≤ 0,38%, respetivamente, da ingestão diária máxima aceitável de sódio para crianças com menos de 16 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Como a olipudase alfa é uma proteína humana recombinante, não são esperadas interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar são aconselhadas a utilizar contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 14 dias após a última dose, se Xenpozyme for descontinuado.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de olipudase alfa em mulheres grávidas. Os estudos em animais indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Xenpozyme não está recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar que não usem contraceção eficaz, a não ser que os potenciais benefícios para a mãe superem os potenciais riscos, incluindo os do feto.

Amamentação

Não é conhecido se a olipudase alfa é excretada no leite humano. A olipudase alfa foi detetada no leite de ratinhos fêmea lactantes (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Xenpozyme tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre os efeitos da olipudase alfa na fertilidade masculina e feminina. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que foi notificada hipotensão em estudos clínicos, Xenpozyme pode ter influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas em doentes tratados com Xenpozyme foram um acontecimento de extrassístoles no contexto de um historial de cardiomiopatia em 1 doente adulto (2,5%), e reação anafilática, urticária, erupção cutânea, hipersensibilidade e aumento do nível de alanina aminotransferase, cada um em 1 (5%) doente pediátrico. A incidência de RAP graves relacionadas com hipersensibilidade foi superior em doentes pediátricos em comparação com adultos.

As reações adversas ao medicamento (RAM) relatadas com mais frequência foram cefaleias (31,7%), pirexia (25%), urticária (21,7%), náuseas (20%), vómitos (16,7%), dor abdominal (15%), mialgia (11,7%), prurido (10%) e proteína C reativa aumentada (10%).

Tabela de reações adversas

A análise de segurança agrupada de 4 estudos clínicos (um estudo de tolerabilidade em doentes adultos, ASCEND, ASCEND-Peds e um estudo de extensão em doentes adultos e pediátricos) incluiu um total de 60 doentes (40 doentes adultos e 20 doentes pediátricos) tratados com Xenpozyme em doses de até 3 mg/kg a cada 2 semanas.

As reações adversas notificadas na análise de segurança agrupada de estudos clínicos estão listadas na Tabela 5 por Classe de Sistema de Órgãos, apresentadas por categorias de frequência: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1 000), muito raros (<1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5: Reações adversas ao medicamento em doentes tratados com Xenpozyme na análise agrupada de estudos clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	
	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário		Anafilaxia e hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	
Afeções oculares		Hiperemia ocular, desconforto ocular, prurido do olho
Cardiopatias		Palpitações, taquicardia
Vasculopatias		Hipotensão, afrontamentos, rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Edema faríngeo, inchaço faríngeo, aperto da garganta, pieira, irritação da laringe, dispneia, irritação da garganta
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dor abdominal, vómitos	Diarreia, dor no abdómen superior, desconforto abdominal, dor gastrointestinal
Afeções hepatobiliares		Dor hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, prurido	Angioedema, erupção fixa, erupção cutânea, erupção papular, erupção macular, erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção morbiliforme, pápula, mácula, eritema
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Dor óssea, artralgia, dorsalgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Dor, arrepios, dor no local do cateter, reação relacionada com o local do cateter, prurido no local do cateter, tumefação no local do cateter, fadiga, astenia
Exames complementares de diagnóstico	Proteína C reativa aumentada	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, ferritina sérica aumentada, proteína C reativa anormal, temperatura corporal aumentada

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações associadas à perfusão (RAP), incluindo hipersensibilidade/reações anafiláticas

Foram relatadas RAP em 55% dos doentes adultos e 65% dos doentes pediátricos. Os sintomas de RAP relatados mais frequentemente em doentes adultos foram cefaleia (22,5%), náuseas (15%), urticária (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), pirexia (10%), prurido (7,5%), vómitos (7,5%) e dor abdominal (7,5%). Os sintomas de RAP relatados mais frequentemente em doentes pediátricos foram pirexia (40%), urticária (35%), vómitos (30%), cefaleias (20%), náuseas (20%) e erupção cutânea (15%). As RAP ocorreram tipicamente entre o momento da perfusão e até 24 horas após a conclusão da perfusão.

As RAP relacionadas com hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ocorreram em 26,7% dos doentes, 17,5% dos doentes adultos e 45% dos doentes pediátricos em estudos clínicos. Os sintomas de RAP

relacionados com hipersensibilidade relatados com maior frequência foram urticária (20%), prurido (6,7%), eritema (6,7%) e erupção cutânea (5%).

Um doente pediátrico nos estudos clínicos sofreu uma reação anafilática grave. Além disso, independentemente do programa de estudos clínicos, um doente de 16 meses de idade com ASMD tipo A, tratado com Xenpozyme, apresentou 2 reações anafiláticas. Foram detetados anticorpos IgE anti-olipudase alfa em ambos os doentes.

Em 2 adultos e 3 doentes pediátricos, os sintomas de RAP foram associados a alterações nos parâmetros laboratoriais (por exemplo, proteína C reativa, valor de ferritina) indicativos de reação de fase aguda.

Elevações das transaminases

Ocorreram elevações transitórias das transaminases (ALT ou AST) no período de 24 a 48 horas após uma perfusão, durante a fase de aumento gradual da dose com Xenpozyme em estudos clínicos. Estas elevações geralmente regressaram aos níveis de transaminases anteriores pré-perfusão na perfusão programada seguinte.
Globalmente, após 52 semanas de tratamento com Xenpozyme, a ALT média diminuiu 45,9% e a AST média diminuiu 40,2% em comparação com a situação basal. Em doentes adultos, todos os 16 doentes com uma ALT elevada na situação basal tinham uma ALT dentro do intervalo normal e 10 dos 12 doentes com uma AST elevada na situação basal tinham uma AST dentro do intervalo normal.

Imunogenicidade

No geral, 16 em 40 (40%) doentes adultos e 13 em 20 (65%) doentes pediátricos tratados com Xenpozyme desenvolveram anticorpos anti-fármaco (ADA) emergentes do tratamento. O tempo mediano para seroconversão desde a primeira perfusão de Xenpozyme foi de aproximadamente 33 semanas em adultos e de 10 semanas em doentes pediátricos. A maioria dos doentes positivos para AAM (11 em 16 adultos e 8 em 13 doentes pediátricos) teve uma resposta baixa para AAM ($\leq$ 400) ou reverteu para AAM negativo. Quatro dos 16 doentes adultos positivos para AAM e 5 dos 13 doentes pediátricos positivos para AAM tinham anticorpos neutralizantes (NAb) que inibiram a atividade da olipudase alfa. Seis doentes desenvolveram NAc num único ponto temporal e 3 doentes apresentaram uma resposta intermitente. Um doente pediátrico teve uma resposta AAM potenciada pelo tratamento. Um doente pediátrico apresentou uma reação anafilática e desenvolveu IgE AAM e IgG AAM com um pico de título de 1.600.

Não foi observado qualquer efeito de AAM na farmacocinética e eficácia de Xenpozyme em populações adultas e pediátricas. Houve uma maior percentagem de doentes com RAP emergentes do tratamento (incluindo reações de hipersensibilidade) em doentes que desenvolveram AAM emergentes do tratamento versus aqueles que não desenvolveram (75,9% versus 41,9%).

População pediátrica

Com exceção de uma maior incidência de RAP relacionadas com hipersensibilidade em doentes pediátricos em comparação com adultos, o perfil de segurança de Xenpozyme em doentes pediátricos e adultos foi semelhante.

Utilização a longo prazo

No geral, o padrão de acontecimentos adversos observados em doentes adultos e pediátricos com utilização a longo prazo foi consistente com o observado durante o primeiro ano de tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem de Xenpozyme em doentes pediátricos durante o aumento gradual da dose. Alguns destes doentes apresentaram reações adversas graves nas 24 horas seguintes ao início do tratamento, incluindo morte. As principais manifestações clínicas incluíram insuficiência respiratória, hipotensão, elevação acentuada dos testes de função hepática e hemorragia gastrointestinal.

Não há nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem de Xenpozyme. Em caso de sobredosagem, a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente deve ser monitorizado atentamente em ambiente hospitalar para o desenvolvimento de RAP, incluindo reações de fase aguda. Para a gestão de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos com ação sobre o trato gastrointestinal e metabolismo, Enzimas, código ATC: A16AB25

Mecanismo de ação

A olipudase alfa é uma esfingomielinase ácida humana recombinante que reduz a acumulação de esfingomielina (SM) em órgãos de doentes com deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Xenpozyme foi avaliada em 3 estudos clínicos (estudo ASCEND em doentes adultos, estudo ASCEND-Peds em doentes pediátricos e um estudo de extensão em doentes adultos e pediátricos) envolvendo um total de 61 doentes com ASMD.

Estudo clínico em doentes adultos

O estudo ASCEND é um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de dose repetida de fase II/III em doentes adultos com ASMD tipo A/B e B. Um total de 36 doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber Xenpozyme ou placebo. O tratamento foi administrado em ambos os grupos como perfusão intravenosa uma vez a cada 2 semanas. Os doentes a receber Xenpozyme foram titulados de 0,1 mg/kg para uma dose-alvo de 3 mg/kg. O estudo foi dividido em 2 períodos consecutivos: um período de análise primária (PAP) aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, que durou até à semana 52, seguido de um período de extensão do tratamento (*extension treatment period,* ETP) até 4 anos.
Os doentes aleatorizados para o braço de placebo no PAP transitaram para o tratamento ativo no ETP para atingir a dose alvo de 3 mg/kg, enquanto os doentes no braço original de Xenpozyme continuaram o tratamento.

Os doentes incluídos no estudo tinham uma capacidade de difusão dos pulmões do monóxido de carbono (DLco) ≤ 70% do valor normal previsto, um volume do baço ≥ 6 múltiplos do normal (MN) medido por ressonância magnética (RM) e pontuações ≥ 5 na pontuação relacionada com esplenomegalia (*splenomegaly related score*, SRS). No geral, as características demográficas e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana dos doentes foi de 30 anos (intervalo: 18–66 anos). A idade média (desvio padrão, DP) no diagnóstico de ASMD foi de 18 (18,4) anos. Na situação basal, foram observadas manifestações neurológicas em

9 de 36 doentes adultos (25%) consistentes com um diagnóstico clínico de ASMD Tipo A/B. Os restantes 27 doentes tiveram um diagnóstico clínico consistente com ASMD Tipo B.

Este estudo incluiu 2 parâmetros primários de avaliação de eficácia separados: a variação percentual na DLco (em % prevista do normal) e volume do baço (em MN), conforme medido por RM, desde a situação basal até à semana 52.
Os parâmetros secundários de avaliação de eficácia incluíram a variação percentual no volume hepático (em MN) e contagem de plaquetas desde a situação basal até à semana 52. Também foram avaliados os parâmetros farmacodinâmicos (ceramida e lisoesfingomielina [uma forma desacilada de SM]).

Foram observadas melhorias na variação percentual média na % prevista de DLco (p= 0,0004) e no volume do baço (p< 0,0001), bem como no volume médio do fígado (p< 0,0001) e na contagem de plaquetas (p= 0,0185) no grupo de Xenpozyme em comparação com o grupo de placebo durante o período de análise primária de 52 semanas. Foi observada uma melhoria significativa na variação percentual média na % prevista de DLco, volume do baço, volume do fígado e contagem de plaquetas na semana 26 do tratamento, a primeira avaliação dos parâmetros de pós-dose.
Os resultados do PAP na semana 52 estão detalhados na Tabela 6.

Tabela 6: Valores médios (DP) para os parâmetros de avaliação de eficácia na situação basal e variação percentual média (EP) dos mínimos quadrados (MQ) desde a situação basal até à semana 52

	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Diferença [IC de 95%]	Valor de p*
Parâmetros primários de avaliação				
% média prevista de DLco na situação basal	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Variação percentual na % prevista de DLco desde a situação basal até à Semana 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Volume médio do baço (MN) na situação basal	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Variação percentual no volume do baço desde a situação basal até à Semana 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Parâmetros secundários de avaliação				
Volume médio do fígado (MN) na situação basal	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Variação percentual no volume do fígado desde a situação basal até à Semana 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Contagem média de plaquetas (10^9/L) na situação basal	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Variação percentual na contagem de plaquetas desde a situação basal até à Semana 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

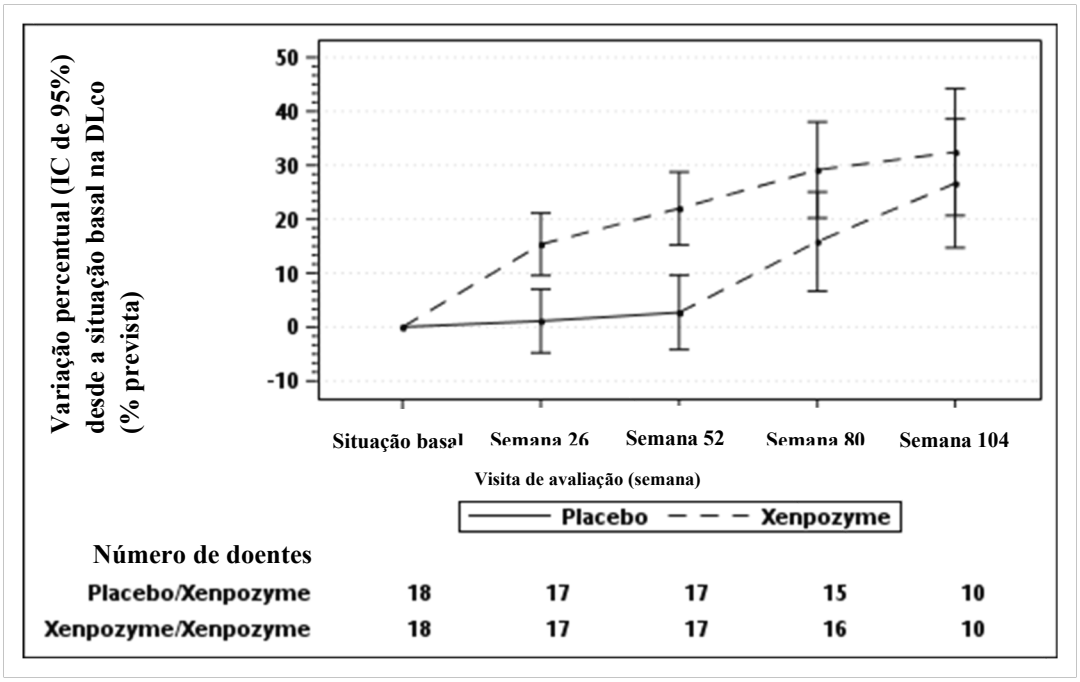
*Estatisticamente significativo após ajuste de multiplicidade

Adicionalmente, a lisoesfingomielina, que está substancialmente elevada no plasma de doentes com ASMD, diminuiu significativamente, refletindo a redução do conteúdo de esfingomielina no tecido. A variação percentual média dos MQ desde a situação basal até à semana 52 (EP) no nível de lisoesfingomielina plasmática pré-perfusão foi de 77,7 % (3,9) no grupo de tratamento com Xenpozyme em comparação com 5,0% (4,2) no grupo de placebo. O conteúdo hepático de esfingomielina, avaliado por histopatologia, diminuiu 92,0% (EP: 8,1) desde a situação basal à semana

52 no grupo de tratamento com Xenpozyme (comparativamente a +10,3% (EP: 7,8) no grupo placebo).

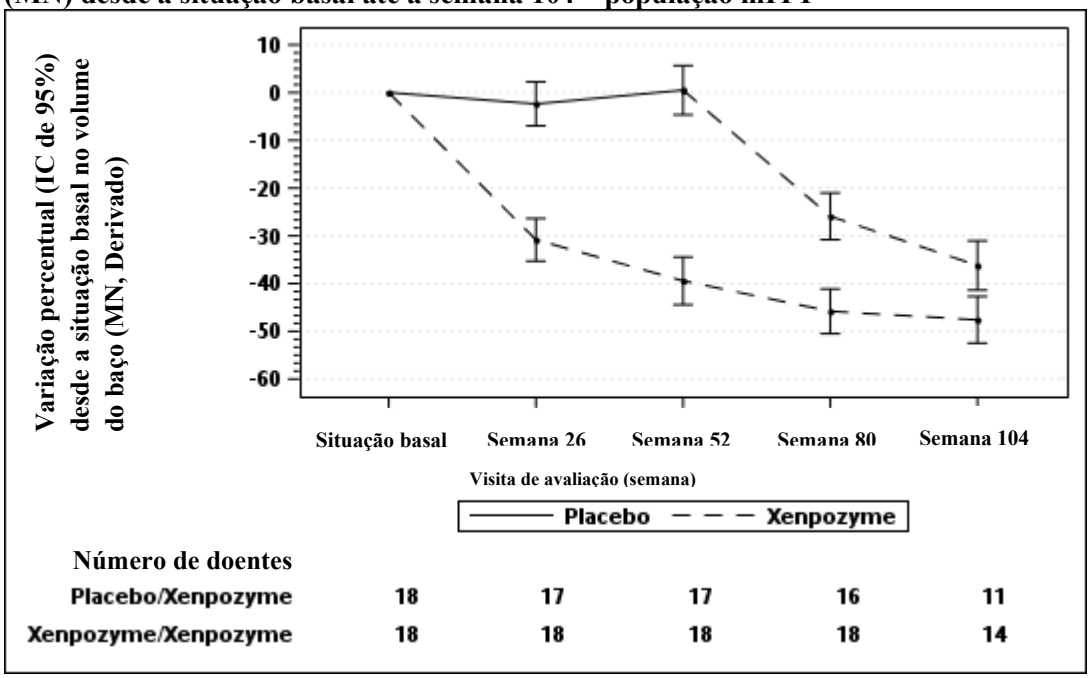
Dezassete dos 18 doentes que anteriormente receberam placebo e 18 dos 18 doentes tratados anteriormente com Xenpozyme durante 52 semanas (PAP) iniciaram ou continuaram o tratamento com Xenpozyme, respetivamente, até 4 anos. Os efeitos sustentados de Xenpozyme nos parâmetros de avaliação de eficácia até à semana 104 são apresentados nas Figuras 1 e 2 e na Tabela 7.

Figura 1: Gráfico das médias dos MQ (IC de 95%) da variação percentual na DLco (% prevista) desde a situação basal até à semana 104 – população mITT



As barras verticais representam os IC de 95% para as médias dos MQ.
As médias dos MQ e os IC de 95% baseiam-se num modelo misto para abordagem de medições repetidas, utilizando dados até à semana 104.
Os doentes no grupo placebo/Xenpozyme receberam placebo até à semana 52 e mudaram para Xenpozyme a partir daí.

Figura 2: Gráfico das médias dos MQ (IC de 95%) da variação percentual no volume do baço (MN) desde a situação basal até à semana 104 – população mITT



As barras verticais representam os IC de 95% para as médias dos MQ.
As médias dos MQ e os IC de 95% baseiam-se num modelo misto para abordagem de medições repetidas, utilizando dados até à Semana 104.
Os doentes no grupo placebo/Xenpozyme receberam placebo até à semana 52 e mudaram para Xenpozyme a partir daí.

Tabela 7: Variação percentual média (EP) dos MQ desde a situação basal até à semana 104 para o volume hepático (MN) e contagem de plaquetas (10^9/L) em doentes tratados com Xenpozyme durante 104 semanas

	Grupo anterior de olipudase alfa	
	Semana 52 (início do ETP)	Semana 104
N Variação percentual no volume do fígado (DP)	17 -27,8 (2,5)	14 -33,4 (2,2)
N Variação percentual na contagem de plaquetas (DP)	18 16,6 (4,0)	13 24,9 (6,9)

N: Número de doentes

Estudo de extensão em doentes adultos
Cinco doentes adultos que participaram num estudo de dose ascendente em regime aberto em doentes com ASMD continuaram o tratamento num estudo de extensão em regime aberto e receberam Xenpozyme durante um período > 7 anos.
Foram observadas melhorias sustentadas na % prevista de DLco, volumes do baço e do fígado e contagem de plaquetas, em comparação com a situação basal, em adultos ao longo do estudo (ver Tabela 8).

Tabela 8: Variação percentual média (DP) desde a situação basal até ao mês 78 dos parâmetros de eficácia

	Mês 78 (N=5)
Variação percentual na % prevista de DLco (DP)	55,3% (48,1)
Variação percentual no volume do baço (DP)	-59,5% (4,7)
Variação percentual no volume do fígado (DP)	-43,7% (16,7)
Variação percentual na contagem de plaquetas (DP)	38,5% (14,7)

N: Número de doentes

População pediátrica

O estudo ASCEND-Peds (estudo clínico de fase 1/2) é um estudo multicêntrico, em regime aberto, de dose repetida para avaliar a segurança e tolerabilidade de Xenpozyme administrado durante 64 semanas em doentes pediátricos com idade <18 anos com ASMD (tipo A/B e B). Adicionalmente, os parâmetros de avaliação de eficácia exploratórios relacionados com a organomegalia, funções pulmonares e hepáticas e crescimento linear foram avaliados na semana 52.

Um total de 20 doentes (4 adolescentes dos 12 aos < 18 anos de idade, 9 crianças dos 6 aos < 12 anos de idade, e 7 lactentes/crianças com < 6 anos de idade) foram titulados com Xenpozyme através de um regime de aumento gradual da dose de 0,03 mg/kg para uma dose-alvo de 3 mg/kg. O tratamento foi administrado como uma perfusão intravenosa uma vez a cada 2 semanas até 64 semanas.
Os doentes incluídos no estudo apresentaram um volume do baço ≥ 5 MN medido por RM. Os doentes estavam distribuídos por todas as idades desde 1,5 a 17,5 anos de idade, com ambos os sexos igualmente representados. A idade média (DP) no diagnóstico de ASMD foi de 2,5 (2,5) anos. Na situação basal, foram observadas manifestações neurológicas em 8 de 20 doentes pediátricos (40%) consistentes com um diagnóstico clínico de ASMD Tipo A/B. Os restantes 12 doentes tiveram um diagnóstico clínico consistente com ASMD Tipo B.

O tratamento com Xenpozyme resultou em melhorias na variação percentual média na % prevista de DLco, volumes do baço e fígado, contagem de plaquetas e progressão linear do crescimento (conforme medido pela altura com *z-scores*) na semana 52 em comparação com a situação basal (ver Tabela 9).

Tabela 9: Variação percentual média (EP) dos MQ ou variação (DP) desde a situação basal até à semana 52 (todas as coortes etárias) dos parâmetros de eficácia

	Valor na situação basal (n=20)	Semana 52 (n=20)
% média prevista de DLco (DP) Variação percentual na % prevista de DLco* IC de 95%	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Volume médio do baço (MN) (DP) Variação percentual no volume do baço (em MN) IC de 95%	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Volume médio do fígado (MN) (DP) Variação percentual no volume do fígado (em MN) IC de 95%	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Contagem de plaquetas média (10^9/L) (DP) Variação percentual na contagem de plaquetas IC de 95%	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Altura média *z-scores* (DP) Variação na altura *z-scores** IC de 95%	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

*A DLco foi avaliada em 9 doentes pediátricos com idade ≥ 5 anos que conseguiram realizar o teste, a variação na altura com *z-scores* foi avaliada em 19 doentes pediátricos.

Além disso, os níveis MQ médios de ceramida plasmática pré-perfusão e lisoesfingomielina foram reduzidos em 57% (EP: 5,1) e 87,2% (EP: 1,3), respetivamente, em comparação com a situação basal após 52 semanas de tratamento.

Os efeitos de Xenpozyme nos volumes do baço e do fígado, plaquetas e *z-scores* de altura foram observados em todas as coortes de idade pediátrica incluídas no estudo.

Doentes pediátricos do estudo de extensão
Vinte doentes pediátricos que participaram no estudo ASCEND-Peds continuaram o tratamento num estudo de extensão em regime aberto e receberam Xenpozyme até um período > 5 anos.
Foram observadas melhorias sustentadas nos parâmetros de eficácia (% de DLco prevista, volumes do baço e do fígado, contagem de plaquetas, altura com *z-scores* e idade óssea) em doentes pediátricos ao longo do estudo até ao mês 48 (ver Tabela 10).

Tabela 10: Variação percentual média ou variação (DP) desde a situação basal até ao mês 48 (coortes de todas as idades) dos parâmetros de eficácia

	Mês 48
N Variação percentual na % prevista de DLco (DP)	5 60,3 (58,5)
N Variação percentual no volume do baço (DP)	7 -69,1 (4,1)
N Variação percentual no volume do fígado (DP)	7 -55,4 (11,0)
N Variação percentual na contagem de plaquetas (DP)	5 35,8 (42,4)
N Variação na altura com *z-scores* (DP)	5 2,3 (0,8)
N Variação na idade óssea (meses) (DP)	7 18,5 (19,0)

N: Número de doentes

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xenpozyme em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da Deficiência de Esfingomielinase Ácida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) da olipudase alfa foi avaliada em 49 doentes adultos com ASMD de todos os estudos clínicos, que receberam administrações únicas ou múltiplas. Na dose de 3 mg/kg administrada uma vez a cada 2 semanas, a média (percentagem de coeficiente de variação, CV%) da concentração máxima ($C_{máx}$) e a área sob a curva de concentração-tempo ao longo de um intervalo de dosagem ($AUC_{0-\tau}$) no estado estacionário foram de 30,2 µg/ml (17%) e 607 µg.h/ml (20%), respetivamente.

Absorção

Não há absorção, uma vez que Xenpozyme é administrado por via intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição médio estimado (CV%) da olipudase alfa é de 13,1 l (18%).

Biotransformação

A olipudase alfa é uma enzima humana recombinante e espera-se que seja eliminada através de degradação proteolítica em pequenos péptidos e aminoácidos.

Eliminação

A depuração média (CV%) da olipudase alfa é de 0,331 l/h (22%). A semivida terminal média ($t_{1/2}$) variou de 31,9 a 37,6 horas.

Linearidade/não linearidade

A olipudase alfa apresentou uma farmacocinética linear no intervalo de doses de 0,03 a 3 mg/kg. Após um regime de aumento gradual da dose de 0,1 até à dose de manutenção de 3 mg/kg administrada uma vez a cada 2 semanas, houve acumulação mínima nos níveis plasmáticos de olipudase alfa.

Populações especiais

Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da olipudase alfa com base no sexo.

A análise farmacocinética populacional indicou que a exposição em doentes asiáticos (n=2) e outras raças (n=2) estava dentro dos intervalos de exposição observados para doentes caucasianos.

Idosos (idade ≥ 65 anos)

A análise farmacocinética da população não indicou uma diferença na exposição em idosos (apenas 2 doentes entre os 65 e os 75 anos de idade foram incluídos em estudos clínicos com Xenpozyme).

População pediátrica

A FC da olipudase alfa foi avaliada em 20 doentes pediátricos, incluindo 4 doentes adolescentes, 9 doentes crianças e 7 doentes crianças/bebés (Tabela 11). As exposições à olipudase alfa foram inferiores em doentes pediátricos em comparação com as dos doentes adultos. No entanto, estas diferenças não foram consideradas clinicamente relevantes.

Tabela 11: Média (CV%) dos parâmetros de FC da olipudase alfa após administração de 3 mg/kg a cada 2 semanas em doentes adolescentes, crianças e crianças/lactentes com ASMD

Grupo etário	Idade (anos)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (µg.h/ml)
Adolescente (n=4)	12 < 18	27,5 (8)	529 (7)
Criança (n=9)	6 < 12	24,0 (10)	450 (15)
Criança/Lactentes (n=7)	<6	22,8 (8)	403 (11)

As estatísticas descritivas representam as estimativas post hoc de exposições em estado estacionário utilizando a análise FC da população.
$AUC_{0-\tau}$: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo ao longo de um intervalo posológico; C_{max}: concentração plasmática máxima; n: número total de doentes.

Compromisso hepático
A olipudase alfa é uma proteína recombinante e espera-se que seja eliminada por degradação proteolítica. Por conseguinte, não se espera que o compromisso da função hepática afete a farmacocinética da olipudase alfa.

Compromisso renal
Quatro doentes (11,1%) com compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ depuração da creatinina <90 ml/min) foram incluídos no estudo ASCEND. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da olipudase alfa em doentes com compromisso renal ligeiro. Desconhece-se o impacto do compromisso renal moderado a grave na farmacocinética da olipudase alfa. Não se espera que a olipudase alfa seja eliminada por excreção renal. Por conseguinte, não se espera que o compromisso renal afete a farmacocinética da olipudase alfa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida realizados em animais do tipo selvagem (ratinhos, ratos, coelhos, cães e macacos) em níveis de dose 10 vezes superiores à dose humana máxima recomendada (*maximum recommended human dose,* MRHD). Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico da olipudase alfa.

Em ratinhos *knockout* para a esfingomielinase ácida (*sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (um modelo de doença para ASMD), foi observada mortalidade após a administração de doses únicas de

olipudase alfa ≥ 3,3 vezes superior à MRHD através de injeção intravenosa em bólus. No entanto, os estudos de dose repetida mostram que a administração de olipudase alfa através de um regime de aumento gradual da dose não resultou em mortalidade relacionada com compostos e reduziu a gravidade de outros achados de toxicidade até à dose mais elevada testada de 10 vezes a MRHD.

Observou-se um aumento da incidência de exencefalia quando ratinhos fêmea grávidos foram tratados diariamente com olipudase alfa em níveis de exposição inferiores à exposição humana na dose e frequência recomendadas das terapêuticas de manutenção. Esta incidência foi ligeiramente superior aos dados dos controlos históricos. A relevância desta observação para os seres humanos é desconhecida. A administração intravenosa diária de olipudase alfa a coelhos fêmea grávidos não resultou em malformações fetais ou alterações em exposições significativamente superiores à exposição humana na dose e frequência recomendadas das terapêuticas de manutenção.
Em ratinhos aos quais foram administrados 3 mg/kg de olipudase alfa no 7º dia pós-parto, a olipudase alfa foi detetada no leite 2 dias após a administração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-metionina
Fosfato de sódio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidratado
Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis por abrir

60 meses.

Medicamento reconstituído

Após reconstituição com água para preparações injetáveis estéril, foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica durante a utilização até 24 horas a 2–8°C ou 6 horas à temperatura ambiente (até 25°C).
De um ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deverá ser usado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente para diluição, os tempos e condições de armazenamento em utilização antes da diluição são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas a 2°C–8°C.

Medicamento diluído

Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica em utilização entre 0,1 mg/ml e 3,5 mg/ml durante 24 horas a 2–8°C e até 12 horas (incluindo tempo de perfusão) quando armazenado à temperatura ambiente (até 25°C).

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente após diluição, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem, normalmente, ser superiores a 24 horas a 2°C–8°C seguidas de 12 horas (incluindo tempo de perfusão) à temperatura ambiente (até 25°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de 5 ml (vidro Tipo I) com uma rolha de elastómero clorobutilo siliconizada para liofilizado e um selo de alumínio com uma tampa de plástico "flip-off".

Cada embalagem contém 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Xenpozyme 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

20 mg de pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha de elastómero clorobutilo siliconizada para liofilizado e um selo de alumínio com uma tampa de plástico flip-off.

Cada embalagem contém 1, 5, 10 ou 25 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis são apenas para uso único.

As perfusões devem ser administradas de forma gradual, de preferência utilizando uma bomba de perfusão.

Preparação da solução de dosagem

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril, diluído com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção e, em seguida, administrado por perfusão intravenosa.
Os passos de reconstituição e diluição têm de ser realizados em condições assépticas. Os dispositivos de filtragem não devem ser utilizados em nenhum momento durante a preparação da solução de perfusão. Evite a formação de espuma durante os passos de reconstituição e diluição.

1) Determine o número de frascos para injetáveis a serem reconstituídos com base no peso individual do doente e na dose prescrita.
   Peso do doente (kg) x dose (mg/kg) = dose do doente (mg). Por exemplo, quando se utilizam frascos para injetáveis de 20 mg, dose do doente (em mg) dividida por 20 mg/frasco para injetáveis = número de frascos para injetáveis a reconstituir. Se o número de frascos para injetáveis incluir uma fração, arredondar para o número inteiro seguinte.
2) Retire o número necessário de frascos para injetáveis da refrigeração e reserve durante aproximadamente 20 a 30 minutos para permitir que atinjam a temperatura ambiente.
3) Reconstitua cada frasco para injetáveis injetando:
   1,1 ml de água para preparações injetáveis estéril no frasco para injetáveis de 4 mg
   5,1 ml de água para preparações injetáveis estéril para injeção no frasco de 20 mg
   utilizando uma técnica de adição lenta gota a gota na parede interior do frasco.

4) Incline e rode cada frasco para injetáveis com cuidado. Cada frasco para injetáveis produzirá uma solução límpida e incolor de 4 mg/ml.
5) Inspecione visualmente a solução reconstituída nos frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e descoloração. A solução de Xenpozyme deve ser límpida e incolor. Não devem ser utilizados frascos para injetáveis que apresentem partículas opacas ou descoloração.
6) Retirar o volume da solução reconstituída, correspondente à dose prescrita, do número apropriado de frascos para injetáveis e diluir com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), numa seringa ou saco de perfusão, dependendo do volume de perfusão (ver Tabela 12 para o volume de perfusão total recomendado com base na idade e/ou peso dos doentes).

Tabela 12: Volumes de perfusão recomendados

	Peso corporal ≥3 kg a <10 kg	Peso corporal ≥10 kg a <20 kg	Peso corporal ≥20 kg (doentes pediátricos <18 anos)	Doentes adultos (≥18 anos de idade)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)
0,03	O volume variável irá variar com base no peso corporal	O volume variável irá variar com base no peso corporal	5	NA
0,1	O volume variável irá variar com base no peso corporal	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

- Para volumes finais variáveis de perfusão com base no peso corporal em doentes pediátricos (ver Tabela 12):
  - Prepare uma solução para perfusão a 0,1 mg/ml adicionando 0,25 ml (1 mg) da solução reconstituída preparada no passo 3) e 9,75 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) numa seringa vazia de 10 ml.
  - Calcular o volume (ml) necessário para obter a dose do doente (mg).
    Exemplo: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml

- Instruções de diluição para 5 ml ≤ volume total ≤ 20 ml utilizando uma seringa:
  - Injete lentamente o volume necessário da solução reconstituída na parede interior da seringa vazia.
  - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para obter o volume de perfusão total necessário (evite a formação de espuma na seringa).

- Instruções de diluição para um volume total ≥ 50 ml utilizando um saco de perfusão:
  - Saco de perfusão vazio:
    - Injete lentamente o volume necessário da solução reconstituída do passo 3) no saco de perfusão estéril de tamanho adequado.
    - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para obter o volume de perfusão total necessário (evite a formação de espuma no saco).
  - Saco de perfusão pré-cheio:
    - Retire do saco de perfusão pré-cheio com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) o volume de solução salina normal para obter um volume final, conforme especificado na Tabela 12.
    - Adicione lentamente o volume necessário da solução reconstituída do passo 3) ao saco de perfusão (evite a formação de espuma no saco).

7) Inverta suavemente a seringa ou o saco de perfusão para misturar. Não agitar. Uma vez que esta é uma solução de proteína, a ligeira floculação (descrita como fibras finas translúcidas) ocorre ocasionalmente após a diluição.
8) A solução diluída tem de ser filtrada através de um filtro de 0,2 µm de baixa ligação às proteínas em linha durante a administração.
9) Depois de a perfusão estar concluída, a linha de perfusão deve ser irrigada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) utilizando a mesma taxa de perfusão utilizada na última parte da perfusão.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de Junho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização de riscos**

Antes do lançamento de Xenpozyme em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.
O programa educacional destina-se a minimizar preocupações de segurança específicas.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada estado-membro onde Xenpozyme é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) e doentes/prestadores de cuidados que se espera que prescrevam, dispensem, usem Xenpozyme têm acesso a/recebem a seguinte mensagem educacional a ser disseminada através de organismos profissionais:

- Materiais educacionais para PS
- Materiais educacionais para o doente/prestador de cuidados

1. Materiais educacionais para PS:

    1.1. Guia para PS em contexto de perfusão no domicílio, incluindo enfermeiros:
    O guia para PS inclui os seguintes elementos-chave:
    - Na primeira página, informação de contacto do médico/centro responsável pela prescrição/tratamento que pode ser contactado a qualquer hora.
    - Advertência para ler o resumo das características do medicamento (RCM) antes de iniciar o tratamento.
    - Para garantir a consciencialização sobre o risco de imunogenicidade, a sua monitorização e gestão, o guia inclui o seguinte:
      - Requisitos para que os PS/enfermeiros que realizam a perfusão no domicílio, sejam formados em medidas de emergência e tenham equipamento de reanimação pronto antes de iniciar os cuidados.
      - Informação sobre sinais e sintomas de reações associadas à perfusão (RAP), hipersensibilidade grave ou anafilaxia e ações recomendadas para o tratamento de reações adversas ao medicamento (RAM) se ocorrerem.
      - Advertência para aplicar apenas as doses de manutenção (mg/kg) segundo a prescrição do médico responsável pelo tratamento/prescrição.
    - Instruções para contactar o médico responsável pela prescrição/tratamento se o doente apresentar sinais/sintomas de RAP, hipersensibilidade, anafilaxia ou se uma ou mais perfusões do doente forem perdidas ou adiadas.
    - Avaliação médica do doente antes da administração da perfusão no domicílio.
    - Requisitos e organização da perfusão no domicílio, incluindo equipamento, pré-tratamento e tratamentos de emergência.
    - Detalhes e instruções sobre a preparação, reconstituição, diluição e administração do produto, para prevenir o risco de erros de medicação. Um modelo de cálculo para preparar a solução de perfusão com base na dose de manutenção prescrita e no peso corporal do doente com instruções para registar o cálculo e a data de perfusão.
    - O modelo de cálculo pode ser usado como base para registar os detalhes da perfusão nos registos médicos do doente.
    - Advertência para verificar se são necessárias doses adicionais.

2. Materiais educativos para o doente:

    2.1 Cartão do doente para doentes/cuidadores
    O cartão do doente inclui os seguintes elementos:
    - Instruções para os doentes/cuidadores para procurar cuidados médicos urgentes se quaisquer sinais e sintomas de RAP, hipersensibilidade grave ou anafilaxia listados

no Cartão aparecerem ou piorarem durante e após a perfusão e para reportar o acontecimento ao médico responsável pela prescrição/tratamento.

- Informação de contacto do médico/centro responsável pela prescrição/tratamento que pode ser contactado a qualquer hora.
- Advertência às mulheres com potencial para engravidar (*women of childbearing potential - WOCBP*) para discutir com o médico responsável pela prescrição/ tratamento a necessidade de medidas contracetivas eficazes durante o tratamento e durante 14 dias após a última dose, se Xenpozyme for descontinuado.
- Advertência às mulheres com WOCBP para entrar em contato com o médico responsável pela prescrição/tratamento se suspeitarem que podem estar grávidas ou se planeiam uma gravidez.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
olipudase alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de olipudase alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém:
L-metionina
Fosfato de sódio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sódio monobásico, monohidratado
Sacarose
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Para mais informações, leia o código QR ou visite www.xenpozyme.info.sanofi

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Utilizar imediatamente após a diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1659/005 1 frasco para injetáveis
EU/1/22/1659/006 5 frascos para injetáveis
EU/1/22/1659/007 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado
olipudase alfa
Via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 mg

6. OUTROS

Sanofi B.V. -NL

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenpozyme 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
olipudase alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de olipudase alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém:
L-metionina
Fosfato de sódio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sódio monobásico, monohidratado
Sacarose
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis
10 frascos para injetáveis
25 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Para mais informações, leia o código QR ou visite www.xenpozyme.info.sanofi

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Utilizar imediatamente após a diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1659/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/22/1659/002 5 frascos para injetáveis
EU/1/22/1659/003 10 frascos para injetáveis
EU/1/22/1659/004 25 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xenpozyme 20 mg pó para concentrado
olipudase alfa
Via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg

6. OUTROS

Sanofi B.V.-NL

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xenpozyme 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Xenpozyme 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
olipudase alfa

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xenpozyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xenpozyme
3. Como é administrado Xenpozyme
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xenpozyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xenpozyme e para que é utilizado

O que é Xenpozyme
Xenpozyme contém uma enzima chamada olipudase alfa.

Para que é utilizado o Xenpozyme
Xenpozyme é utilizado para tratar uma doença hereditária chamada deficiência da esfingomielinase ácida (ASMD). É utilizado em crianças e adultos com ASMD tipos A/B ou B para tratar os sinais e sintomas de ASMD não relacionados com o cérebro.

Como funciona Xenpozyme
Os doentes com ASMD carecem de uma versão funcional adequada da enzima esfingomielinase ácida. Isto resulta na acumulação de uma substância chamada esfingomielina, que danifica órgãos como o baço, o fígado, o coração, os pulmões e o sangue. A olipudase alfa atua da mesma forma que a enzima natural, assim, funciona como um substituto, reduzindo a acumulação de esfingomielina nos órgãos e tratando os sinais e sintomas.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xenpozyme

Não lhe deve ser administrado Xenpozyme
Se teve reações alérgicas (anafiláticas) potencialmente fatais à olipudase alfa (ver secção ‘Advertências e precauções’ abaixo) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

Advertências e precauções
Pode ter efeitos indesejáveis chamados reações associadas à perfusão (RAP) que podem ser causados pela perfusão (gotejamento) do medicamento. Podem ocorrer enquanto estiver a receber Xenpozyme ou no período de 24 horas após a perfusão.

Podem incluir reações alérgicas (ver secção 4) e sintomas como dor de cabeça, uma erupção saliente e que provoca comichão (urticária), febre, náuseas, vómitos e comichão na pele.

Se acha que está a ter uma RAP, **informe o seu médico imediatamente.**
Se tiver uma reação alérgica grave durante a perfusão, o seu médico irá interromper a perfusão e fornecer o tratamento médico adequado. O seu médico irá avaliar os riscos e benefícios de lhe administrar mais doses de Xenpozyme.

Se tiver uma RAP ligeira ou moderada, o seu médico ou enfermeiro pode interromper temporariamente a perfusão, diminuir a taxa de perfusão e/ou reduzir a dose.

O seu médico também pode dar-lhe (ou ter-lhe dado) outros medicamentos para prevenir ou gerir reações alérgicas.
O seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue para verificar quão bem o seu fígado está a funcionar (determinando os níveis das suas enzimas hepáticas) antes de iniciar o tratamento e, em seguida, em intervalos regulares à medida que as doses são ajustadas (ver secção 3).

Outros medicamentos e Xenpozyme
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Não existe experiência com a utilização de Xenpozyme em mulheres grávidas. Quando utilizado durante a gravidez, Xenpozyme pode ser prejudicial para o feto. Xenpozyme apenas deve ser utilizado durante a gravidez se for estritamente necessário. As mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 14 dias após a última dose, se Xenpozyme for descontinuado.

Desconhece-se se Xenpozyme passa para o leite materno humano. Xenpozyme foi detetado no leite animal. Informe o seu médico se está a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico irá então ajudá-lo a decidir se deve parar de amamentar ou se deve parar de tomar Xenpozyme, considerando o benefício de amamentar o bebé e o benefício de Xenpozyme para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Xenpozyme pode ter efeitos menores sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, pois pode sentir tensão arterial baixa (o que pode fazer com que se sinta a perder os sentidos).

Xenpozyme contém sódio
Este medicamento contém 0,60 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 4 mg ou 3,02 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 20 mg. Isto é equivalente a 0,03% e 0,15%, respetivamente, da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto ou um adolescente e a $\leq$ 0,08% e $\leq$ 0,38%, respetivamente, da ingestão diária máxima aceitável de sódio recomendada para crianças com menos de 16 anos de idade.

3. Como é administrado Xenpozyme

Xenpozyme ser-lhe-á administrado por gotejamento (perfusão) sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de ASMD ou outras doenças metabólicas.

A dose que recebe baseia-se no seu peso corporal e ser-lhe-á administrada a cada duas semanas.
O tratamento começa com uma dose baixa do medicamento, que é aumentada gradualmente.
A perfusão dura normalmente cerca de 3 a 4 horas; mas pode ser menor ou maior com base no parecer do seu médico, e pode ser menor durante o período enquanto a sua dose está a ser aumentada.

Doentes adultos
A dose inicial recomendada de Xenpozyme é de 0,1 mg por cada kg de peso corporal. Esta é aumentada de forma planeada com cada dose subsequente, até ser alcançada a dose recomendada de 3 mg por cada kg de peso corporal a cada 2 semanas. Normalmente, demora até 14 semanas a atingir a dose recomendada, mas pode ser mais longo com base no parecer do seu médico.

Crianças
A dose inicial recomendada de Xenpozyme é de 0,03 mg para cada kg de peso corporal. As doses subsequentes devem ser aumentadas de forma planeada até à dose recomendada de 3 mg por cada kg de peso corporal a cada 2 semanas. Normalmente, demora até 16 semanas a atingir a dose recomendada, mas pode ser mais longo com base no parecer do seu médico.

Perfusão em casa
O seu médico pode considerar a perfusão em casa de Xenpozyme se estiver a tomar uma dose estável e tolerar bem as suas perfusões. Esta decisão de passar para a perfusão em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação do seu médico. Se tiver um efeito indesejável durante uma perfusão de Xenpozyme, a pessoa que administra a sua perfusão em casa pode interromper a perfusão e iniciar o tratamento médico adequado.

Instruções para utilização adequada
Xenpozyme é administrado por perfusão intravenosa (gotejamento para uma veia). É fornecido como um pó que será misturado com água estéril antes de ser administrado.

Se for administrado mais Xenpozyme do que deveria
Informe o seu médico imediatamente se suspeitar de uma alteração da sua perfusão habitual.

Se falhar uma perfusão de Xenpozyme
É importante que faça a perfusão a cada 2 semanas. Uma perfusão é considerada em falha se não for administrada no prazo de 3 dias após a perfusão programada. Dependendo do número de doses em falta, o seu médico poderá ter de reiniciar desde a dose mais baixa.

Se falhar uma perfusão ou não puder comparecer a uma consulta agendada, contacte o seu médico imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. As reações associadas com a perfusão (RAP) têm sido observadas enquanto os doentes estavam a receber o medicamento ou no período de 24 horas após a perfusão.

Os efeitos indesejáveis mais graves podem incluir reações alérgicas graves súbitas, uma erupção saliente e que provoca comichão (urticária), erupção na pele, aumento das enzimas hepáticas e batimento cardíaco irregular.

Tem de informar o seu médico imediatamente se tiver uma RAP ou uma reação alérgica.
Se tiver uma reação à perfusão, podem ser-lhe administrados medicamentos adicionais para tratar ou ajudar a prevenir reações futuras. Se a reação à perfusão for grave, o seu médico pode interromper a perfusão de Xenpozyme e começar a administrar o tratamento médico adequado.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- dores de cabeça
- febre – temperatura corporal aumentada
- erupção saliente e que provoca comichão (urticária)
- náuseas
- vómitos
- dor abdominal (de barriga)
- dores musculares
- comichão na pele
- análise de sangue aumentada para inflamação

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- erupção da pele (diferentes tipos de erupção da pele, por vezes com comichão)
- dor na parte superior da barriga
- fadiga
- análise de sangue anormal para função hepática
- diarreia
- vermelhidão da pele
- dor nas articulações
- dor nas costas
- arrepios
- dificuldade em respirar
- mal-estar abdominal
- dor nos ossos
- dor
- tensão arterial baixa
- batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular
- batimento cardíaco acelerado
- dor hepática
- reações alérgicas graves
- sensação de calor
- irritação da garganta e da laringe
- sensação de aperto da garganta e inchaço
- pieira
- lesões da pele (tais como lesões sólidas elevadas ou lesões vermelhas lisas)
- inchaço rápido sob a pele em áreas como o rosto, garganta, braços e pernas, o que pode ser potencialmente fatal se o inchaço da garganta bloquear as vias respiratórias
- dor de estômago
- olhos vermelhos ou com comichão
- desconforto nos olhos
- fraqueza
- análise de sangue anormal para inflamação
- reações relacionadas com o local do cateter, incluindo dor, comichão ou inchaço

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xenpozyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilizar Xenpozyme após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico entre 2°C a 8°C.

Após diluição, recomenda-se a utilização imediata.

Se não for utilizada imediatamente, a solução reconstituída pode ser armazenada até 24 horas a 2°C a 8°C.

Após a diluição, a solução pode ser armazenada até 24 horas a 2–8°C, seguido de 12 horas (incluindo o tempo de perfusão) à temperatura ambiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xenpozyme
- A substância ativa é a olipudase alfa. Cada frasco para injetáveis contém 4 mg ou 20 mg de olipudase alfa.
- Os outros componentes são
  - L-metionina
  - Fosfato de sódio dibásico, heptahidratado
  - Fosfato de sódio monobásico, monohidratado
  - Sacarose

  ver secção 2 Xenpozyme contém sódio

Qual o aspeto de Xenpozyme e conteúdo da embalagem
Xenpozyme é um pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (4 ou 20 mg/frasco para injetáveis).
O pó é um pó liofilizado branco a esbranquiçado.
Após misturar com água estéril, é uma solução transparente e incolor. A solução tem de ser adicionalmente diluída antes da perfusão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

Fabricante
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel.: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 47 50

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/ .Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos e no website: www.xenpozyme.info.sanofi, ou lendo o código QR abaixo (também incluído na embalagem exterior) com um smartphone.

<identificação para código QR>

<---------->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação da solução de dosagem

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril, diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e, em seguida, administrado por perfusão intravenosa.
Os passos de reconstituição e diluição têm de ser realizados em condições asséticas. Os dispositivos de filtragem não devem ser utilizados em nenhum momento durante a preparação da solução de perfusão. Evite a formação de espuma durante os passos de reconstituição e diluição.

1) Determine o número de frascos para injetáveis a serem reconstituídos com base no peso individual do doente e na dose prescrita.
   Peso do doente (kg) x dose (mg/kg) = dose do doente (em mg). Por exemplo, quando se utilizam frascos para injetáveis de 20 mg, dose do doente (em mg) dividida por 20 mg/frasco para injetáveis = número de frascos para injetáveis a reconstituir. Se o número de frascos para injetáveis incluir uma fração, arredondar para o número inteiro seguinte.
2) Retire o número necessário de frascos para injetáveis da refrigeração e reserve durante aproximadamente 20 a 30 minutos para permitir que atinjam a temperatura ambiente.
3) Reconstitua cada frasco para injetáveis injetando:
   1,1 ml de água para preparações injetáveis estéril no frasco para injetáveis de 4 mg
   5,1 ml de água para preparações injetáveis estéril no frasco de 20 mg
   utilizando uma técnica de adição lenta e gota a gota na parede interior do frasco.
4) Incline e rode cada frasco para injetáveis com cuidado. Cada frasco para injetáveis produzirá uma solução límpida e incolor de 4 mg/ml.
5) Inspecione visualmente a solução reconstituída nos frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e descoloração. A solução de Xenpozyme deve ser límpida e incolor. Não devem ser utilizados frascos para injetáveis que apresentem partículas opacas ou descoloração.
6) Retirar o volume da solução reconstituída, correspondente à dose prescrita, do número apropriado de frascos para injetáveis e diluir com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), numa seringa ou saco de perfusão, dependendo do volume de perfusão (ver Tabela 1 para o volume de perfusão total recomendado com base na idade e/ou peso do doente).

Tabela 1: Volumes de perfusão recomendados

	Peso corporal ≥ 3 kg a < 10 kg	Peso corporal ≥ 10 kg a < 20 kg	Peso corporal ≥ 20 kg (doentes pediátricos < 18 anos)	Doentes adultos (≥ 18 anos)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)	Volume total de perfusão (ml)
0,03	O volume variável irá variar com base no peso corporal	O volume variável irá variar com base no peso corporal	5	NA
0,1	O volume variável irá variar com base no peso corporal	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

- Para volumes finais variáveis de perfusão com base no peso corporal em doentes pediátricos (ver Tabela 1):
  - Prepare uma solução para perfusão a 0,1 mg/ml adicionando 0,25 ml (1 mg) da solução reconstituída preparada no passo 3) e 9,75 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção numa seringa vazia de 10 ml.
  - Calcule o volume (ml) necessário para obter a dose do doente (mg).
    Exemplo: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml

- Instruções de diluição para 5 ml ≤ volume total ≤ 20 ml utilizando uma seringa:
  - Injete lentamente o volume necessário de solução reconstituída na parede interior da seringa vazia.
  - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para obter o volume de perfusão total necessário (evite a formação de espuma na seringa).

- Instruções de diluição para um volume total ≥ 50 ml utilizando um saco de perfusão:

  - Saco de perfusão vazio:
    - Injete lentamente o volume necessário de solução reconstituída do passo 3) no saco de perfusão estéril de tamanho adequado.
    - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para obter o volume de perfusão total necessário (evite a formação de espuma no saco).
  - Saco de perfusão pré-cheio:
    - Retirar do saco de perfusão pré-cheio com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção o volume de soro fisiológico normal para obter um volume final, conforme especificado na Tabela 1.
    - Adicione lentamente o volume necessário da solução reconstituída do passo 3) ao saco de perfusão (evite a formação de espuma no saco).

7) Inverta suavemente a seringa ou o saco de perfusão para misturar. Não agitar. Uma vez que se trata de uma solução de proteína, ocorre ocasionalmente uma ligeira floculação (descrita como fibras translúcidas finas) após a diluição.
8) A solução diluída tem de ser filtrada através de um filtro de 0,2 µm de baixa ligação às proteínas em linha durante a administração.
9) Após a perfusão estar concluída, a linha de perfusão deve ser irrigada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) utilizando a mesma taxa de perfusão utilizada na última parte da perfusão.