

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Xenpozyme 4 mg prášok na infúzny koncentrát
Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xenpozyme 4 mg na infúzny koncentrát
Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg olipudázy alfa*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,60 mg sodíka.

Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát
Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg olipudázy alfa*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,02 mg sodíka.

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 4 mg olipudázy alfa v jednom ml. Každá injekčná liekovka sa musí pred použitím ďalej zriediť (pozri časť 6.6).

*Olipudáza alfa je rekombinantná ľudská kyslá sfingomyelináza a je vyrobená na línii ovariálnych buniek čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).
Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xenpozyme je indikovaný pediatrickým a dospelým pacientom ako enzýmová substitučná terapia na liečbu prejavov deficitu kyslej sfingomyelinázy (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) s typom A/B alebo typom B, ktorá nepostihuje centrálny nervový systém (CNS).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu Xenpozymom má dohliadať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami v liečbe ASMD alebo iných dedičných metabolických porúch. Infúziu Xenpozymu má podávať zdravotnícky pracovník s prístupom k vhodnému lekárskemu vybaveniu na zvládnutie možných závažných reakcií, ako sú závažné systémové reakcie z precitlivenosti.

Dávkovanie

Rýchly metabolizmus nahromadeného sfingomyelínu (SM) pomocou olipudázy alfa vedie k tvorbe prozápalových degradačných produktov, ktoré môžu vyvolať reakcie súvisiace s podaním infúzie a/alebo prechodné zvýšenia hladín pečenečných enzýmov.

Na minimalizáciu rizika reakcií súvisiacich s podaním infúzie vrátane reakcií akútnej fázy a zvýšení hladín pečenečných transamináz sa liečba Xenpozynom vždy musí začať režimom s postupným zvyšovaním dávky (pozri nižšie). Majú sa dodržiavať všetky pokyny dávkovania a podávania (pozri nižšie) a prípravy a zaobchádzania (pozri časť 6.6), aby sa predišlo riziku predávkovania (pozri časť 4.9). Je potrebné vziať do úvahy, že postupné zvyšovanie dávky u pediatrických pacientov sa líši od postupného zvyšovania dávky pre dospelých. Okrem režimu postupného zvyšovania dávky sa každá dávka musí podávať s postupným zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie (pozri tabuľky 3 a 4). Informácie týkajúce sa vynechaných dávok, pozri tiež nižšie. Infúzia podávaná v domácom prostredí u pacientov sa má zväziť až po fáze postupného zvyšovania dávky.

Dávka Xenpozynu je založená na aktuálnej telesnej hmotnosti pacienta s indexom telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) ≤ 30 alebo na optimálnej telesnej hmotnosti u pacienta s BMI > 30 (pozri časť o pacientoch s BMI > 30).

Dospelí

Fáza zvyšovania dávky

Odporúčaná začiatková dávka Xenpozynu u dospelých je 0,1 mg/kg* (ďalšie usmernenie, pozri aj podčasť týkajúcu sa vynechaných dávok) a následne sa má dávka zvyšovať podľa režimu zvyšovania dávky uvedeného v tabuľke 1:

Tabuľka 1: Režim zvyšovania dávky u dospelých

Dospelí pacienti (vo veku ≥ 18 rokov)	
Prvá dávka (1. deň/0. týždeň)	0,1 mg/kg*
Druhá dávka (2. týždeň)	0,3 mg/kg*
Tretia dávka (4. týždeň)	0,3 mg/kg*
Štvrtá dávka (6. týždeň)	0,6 mg/kg*
Piata dávka (8. týždeň)	0,6 mg/kg*
Šiesta dávka (10. týždeň)	1 mg/kg*
Siedma dávka (12. týždeň)	2 mg/kg*
Ôsma dávka (14. týždeň)	3 mg/kg* (odporúčaná udržiavacia dávka)

*Aktuálna telesná hmotnosť sa použije u pacientov s BMI ≤ 30 . U pacientov s BMI > 30 sa použije optimálna telesná hmotnosť, ako je uvedené nižšie.

Udržiavacia fáza

Odporúčaná udržiavacia dávka Xenpozynu je 3 mg/kg* každé 2 týždne.

*Aktuálna telesná hmotnosť sa použije u pacientov s BMI ≤ 30 . U pacientov s BMI > 30 sa použije optimálna telesná hmotnosť, ako je uvedené nižšie.

Pediatrická populácia

Fáza zvyšovania dávky

Odporúčaná začiatková dávka Xenpozynu u pediatrických pacientov je 0,03 mg/kg* a následne sa má dávka zvyšovať podľa režimu zvyšovania dávky uvedeného v tabuľke 2A:

Tabuľka 2A: Režim zvyšovania dávky u pediatrických pacientov

Pediatrickí pacienti (vo veku 0 až < 18 rokov)	
Prvá dávka (1. deň/0. týždeň)	0,03 mg/kg*
Druhá dávka (2. týždeň)	0,1 mg/kg*
Tretia dávka (4. týždeň)	0,3 mg/kg*
Štvrtá dávka (6. týždeň)	0,3 mg/kg*
Piata dávka (8. týždeň)	0,6 mg/kg*
Šiesta dávka (10. týždeň)	0,6 mg/kg*
Siedma dávka (12. týždeň)	1 mg/kg*
Ôsma dávka (14. týždeň)	2 mg/kg*
Deviata dávka (16. týždeň)	3 mg/kg* (odporúčaná udržiavacia dávka)

*Aktuálna telesná hmotnosť sa použije u pacientov s BMI ≤ 30. U pacientov s BMI > 30 sa použije optimálna telesná hmotnosť, ako je uvedené nižšie.

Udržiavacia fáza

Odporúčaná udržiavacia dávka Xenpozumu je 3 mg/kg* každé 2 týždne.

*Aktuálna telesná hmotnosť sa použije u pacientov s BMI ≤ 30. U pacientov s BMI > 30 sa použije optimálna telesná hmotnosť, ako je uvedené nižšie.

Pacienti s BMI > 30

U dospelých a pediatrických pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) > 30 sa telesná hmotnosť, ktorá sa používa na výpočet dávky Xenpozumu, odhadne nasledovným spôsobom (pre fázu zvyšovania dávky a udržiavaciu fázu).

Telesná hmotnosť (kg), ktorá sa má použiť na výpočet dávky = $30 \times (\text{aktuálna telesná výška v m})^2$

Príklad:

U pacienta s:

BMI 38

telesnou hmotnosťou 110 kg

telesnou výškou 1,7 m

Dávka, ktorá sa má podať, sa vypočíta pomocou telesnej hmotnosti $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Vynechané dávky

Dávka sa považuje za vynechanú, ak sa nepodá do 3 dní od naplánovaného dátumu. Ak sa vynechá dávka Xenpozumu, ďalšia dávka sa má podať čo najskôr, ako je uvedené nižšie. Následne sa má podávanie naplánovať na každé 2 týždne od dátumu posledného podania lieku.

Režim zvyšovania dávky pri podávaní Xenpozumu zabraňuje rýchlemu uvoľneniu katabolitov, ktoré môžu spôsobiť závažnú toxicitu, ako je zápal pečene/zvýšenie hladín transamináz, závažné a život ohrozujúce reakcie súvisiace s podávaním infúzie alebo dokonca smrť (pozri časť 4.4, 4.8 a 4.9). U pacienta, u ktorého nedošlo k výraznému zníženiu objemu sfingomyelínu, alebo u ktorého je v dôsledku vynechania dávok lieku podozrenie na opätovnú akumuláciu sfingomyelínu, je potrebné obnoviť liečbu nižšou dávkou.

Tabuľka 2B: Odporúčania dávkovania Xenpozumu pre dospelých a pediatrických pacientov po jednej vynechannej dávke alebo viacerých vynechaných dávkach.

Vynechanie po sebe nasledujúcich dávok	Fáza zvyšovania dávky	Udržiavacia dávka

Ak sa vynechá 1 infúzia*:	Pred opätovným zvyšovaním dávky podľa režimu pre dospelých (tabuľka 1) alebo pre pediatrických pacientov (tabuľka 2A) sa má podať posledná tolerovaná dávka.	Udržiavacia dávka sa má podať a harmonogram liečby sa má zodpovedajúcim spôsobom upraviť.
Ak sa vynechajú 2 po sebe nasledujúce infúzie*:	Pred opätovným zvyšovaním dávky podľa tabuľky 1 alebo tabuľky 2A sa má podať 1 dávka nižšia ako posledná tolerovaná dávka (s použitím minimálnej dávky 0,3 mg/kg).	Má sa podať 1 dávka pred udržiavacou dávkou (t. j. 2 mg/kg). Pri nasledujúcich infúziách sa má potom podávať udržiavacia dávka (3 mg/kg) každé 2 týždne.
Ak sa vynechajú 3 alebo viac po sebe nasledujúcich infúzií:	U dospelých pacientov, ktorí neukončili režim zvyšovania dávky, začnite opätovne režim zvyšovania dávky počnúc prvou zvyšovacou dávkou podľa opisu v tabuľke 1. U pediatrických pacientov, ktorí nedokončili režim zvyšovania dávky, opätovne začnite režim zvyšovania dávky počnúc prvou zvyšovacou dávkou podľa opisu v tabuľke 2A.	U dospelých pacientov, ktorí vynechali 3 alebo viac po sebe nasledujúcich udržiavacích dávok, počas ktorých sa mohol sfingomyelín znovu naakumulovať, sa ošetrojúcemu lekárovi odporúča, aby začal opätovne režim zvyšovania dávky počnúc prvou zvyšovacou dávkou podľa opisu v tabuľke 1. U pediatrických pacientov, ktorí vynechali 3 alebo viac po sebe nasledujúcich udržiavacích dávok, počas ktorých sa mohol sfingomyelín znovu naakumulovať, sa ošetrojúcemu lekárovi odporúča, aby začal opätovne režim zvyšovania dávky počnúc prvou zvyšovacou dávkou podľa opisu v tabuľke 2A.

* V prípade, ak je nasledujúca plánovaná infúzia po vynechaní dávky v dávke 0,3 alebo 0,6 mg/kg, táto dávka sa má podať dvakrát, ako je uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2A.

Sledovanie hladiny transamináz

Pred začatím liečby sa majú stanoviť hladiny transamináz (alanínaminotransferázy [ALT] a aspartátaminotransferázy [AST]) a majú sa sledovať počas každej z fáz zvyšovania dávky (pozri časť 4.4). Ak sú hladiny transamináz pred podaním infúzie vyššie ako hladiny stanovené na začiatku liečby a vyššie o > 2-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN), dávka Xenpozimu sa môže upraviť (opätovné podanie alebo zníženie predchádzajúcej dávky) alebo sa liečba môže dočasne pozastaviť podľa stupňa zvýšenia hladiny transamináz. Ak sa u pacienta vyžaduje úprava dávky alebo prerušenie liečby, opätovné začatie liečby sa má vykonať podľa režimu zvyšovania dávky uvedeného v tabuľke 1 pre dospelých pacientov a v tabuľke 2A pre pediatrických pacientov, a podľa odporúčaní v prípade vynechaných dávok (pozri časť vynechané dávky).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Xenpozyme je len na intravenózne použitie. Infúzie sa majú podávať postupne, pokiaľ možno pomocou infúznej pumpy.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Po rekonštitúcii a riedení sa má roztok podávať ako intravenózna infúzia. Rýchlosti podávania infúzie sa môžu postupne zvyšovať počas podávania infúzie len v prípade, ak nie sú prítomné reakcie súvisiace s podávaním infúzie (v prípade výskytu reakcií súvisiacich s podaním infúzie, pozri časť 4.4). Rýchlosť podávania infúzie a dĺžka trvania infúzie (+/- 5 min.) pri každom kroku podávania infúzie je uvedená v tabuľke 3 a tabuľke 4.

Na určenie rýchlosti podávania infúzie v tabuľkách 3 a 4 použite veľkosť dávky z režimu postupného zvyšovania dávky, ktorý sa nachádza v tabuľke 1 (dospelí) alebo v tabuľke 2A (pediatrickí pacienti).

Tabuľka 3: Rýchlosti podávania a dĺžka trvania infúzie u dospelých pacientov

Dávka* (mg/kg)	Rýchlosť podávania infúzie Dĺžka trvania infúzie				Približná dĺžka trvania infúzie
	1. krok	2. krok	3. krok	4. krok	
0,1	20 ml/hod. počas 20 min.	60 ml/hod. počas 15 min.	NA	NA	35 min.
0,3 až 3	3,33 ml/hod. počas 20 min.	10 ml/hod. počas 20 min.	20 ml/hod. počas 20 min.	33,33 ml/hod. počas 160 min.	220 min.

hod.: hodina; min.: minúta; NA: netýka sa

* Veľkosť dávky z režimu postupného zvyšovania dávky v tabuľke 1

Tabuľka 4: Rýchlosti podávania a dĺžka trvania infúzie u pediatrických pacientov

Dávka* (mg/kg)	Rýchlosť podávania infúzie Dĺžka trvania infúzie				Približná dĺžka trvania infúzie
	1. krok	2. krok	3. krok	4. krok	
0,03	0,1 mg/kg/hod. počas celej infúzie	NA	NA	NA	18 min.
0,1	0,1 mg/kg/hod. počas 20 min.	potom 0,3 mg/kg/ hod.	NA	NA	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/hod. počas 20 min.	0,3 mg/kg/ hod. počas 20 min.	potom 0,6 mg/kg/ hod.	NA	60 min.
0,6	0,1 mg/kg/hod. počas 20 min.	0,3 mg/kg/ hod. počas 20 min.	0,6 mg/kg/ hod. počas 20 min.	potom 1 mg/kg/ hod.	80 min.
1					100 min.
2					160 min.
3					220 min.

hod.: hodina; min.: minúta; NA: netýka sa

* Veľkosť dávky z režimu postupného zvyšovania dávky v tabuľke 2A

Počas podávania infúzie sa majú sledovať prejavy a symptómy reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (*infusion-associated reactions, IARs*), ako je bolesť hlavy, žihľavka, pyrexia, nevoľnosť a vracanie a iné prejavy a symptómy z precitlivenosti. V závislosti od závažnosti symptómu sa podávanie infúzie môže spomaliť, pozastaviť alebo prerušiť a podľa potreby začať s vhodnou lekárskou liečbou.

V prípade závažnej precitlivosti a/alebo anafylaktickej reakcie sa má liečba Xenpozynom okamžite prerušiť (pozri časť 4.4).

Na konci podávania infúzie (po vyprázdnení injekčnej striekačky alebo infúzneho vaku) sa má infúzna linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s rovnakou rýchlosťou infúzie ako bola rýchlosť použitá pri podávaní poslednej časti infúzie.

Infúzia podávaná v domácom prostredí počas udržiavacej fázy

U pacientov s udržiavacou dávkou a tí, ktorí dobre tolerujú infúzie, možno zvážiť podávanie infúzie v domácom prostredí pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Rozhodnutie o presunutí pacientov na podávanie infúzie v domácom prostredí sa má vykonať po vyhodnotení a odporúčení predpisujúcim lekárom.

Pri podávaní Xenpozynu má byť ľahko dostupné vhodné lekárske vybavenie vrátane personálu zaškoleného na núdzové opatrenia. Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné akútne reakcie, okamžite prerušte podávanie infúzie Xenpozynu, začnite s vhodnou lekárskou liečbou a vyhľadajte lekársku pomoc. Ak sa vyskytnú závažné reakcie z precitlivosti, následné infúzie sa majú podávať len v zariadení, v ktorom sú dostupné opatrenia na resuscitáciu. Pri podávaní infúzie v domácom prostredí má byť dávka a rýchlosť infúzie rovnaká, ako boli použité pod dohľadom lekára v zdravotníckom zariadení a nemá sa meniť bez dohľadu predpisujúceho lekára. V prípade vynechaných dávok alebo oneskoreného podania infúzie je potrebné kontaktovať predpisujúceho lekára, pretože podanie nasledujúcich infúzií môže byť potrebné pod dohľadom lekára v zdravotníckom zariadení.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca precitlivosť (anafylaktická reakcia) na olipudázu alfa alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Absencia prenosu hematoencefalickou bariérou

Nepredpokladá sa, že Xenpozyme bude prestupovať hematoencefalickou bariérou alebo meniť prejavy ochorenia v CNS.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie (*infusion associated reactions, IARs*)

V klinických štúdiách sa u 58 % pacientov liečených Xenpozynom vyskytli IARs. Tieto IARs zahŕňali reakcie z precitlivosti a reakcie akútnej fázy (pozri časť 4.8). Najčastejšími IARs boli bolesť hlavy, žihľavka, pyrexia, nevoľnosť a vracanie (pozri časť 4.8). IARs sa zvyčajne vyskytovali medzi časom podávania infúzie a do 24 hodín po ukončení podávania infúzie.

Po predávkovaní počas fázy postupného zvyšovania dávky sa vyskytli závažné nežiaduce reakcie vrátane úmrtia (pozri časti 4.2 a 4.9).

Precitlivosť/anafylaxia

U pacientov liečených Xenpozynom sa hlásili reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa reakcie z precitlivosti vyskytli u 7 (17,5 %) dospelých a 9 (45 %) pediatrických pacientov vrátane jedného pediatrického pacienta, u ktorého sa vyskytla anafylaxia.

Liečba

Počas podávania infúzie a počas primeraného času po podaní infúzie sa majú na základe klinického posúdenia pacienti pozorne sledovať. Pacienti musia byť informovaní o možných symptómoch z precitlivenosti/anafylaxie a poučení o tom, aby v prípade výskytu symptómov okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Liečba IARs sa má zakladať na závažnosti prejavov a symptómov a môže zahŕňať dočasné prerušenie podávania infúzie Xenpozumu, spomalenie rýchlosti podávania infúzie a/alebo vhodnú lekársku liečbu.

Ak sa vyskytne závažná precitlivenosť alebo anafylaxia, podávanie Xenpozumu sa má okamžite prerušiť a má sa začať vhodná lekárská liečba. Pacient, u ktorého sa počas klinickej štúdie vyskytla anafylaxia, podstúpil individuálne nastavený režim desenzibilizácie, vďaka ktorému sa u pacienta mohlo opätovne začať s dlhodobou liečbou Xenpozynom v odporúčanej udržiavacej dávke. Predpisujúci lekár má vyhodnotiť riziká a prínosy opätovného podávania Xenpozumu po anafylaxii alebo závažnej reakcii z precitlivenosti. Pri zvažovaní opätovného podávania Xenpozumu po anafylaxii má predpisujúci lekár kontaktovať lokálneho zástupcu spoločnosti Sanofi, aby sa poradil o opätovnom začatí podávania lieku. U takýchto pacientov sa má pri opätovnom začatí podávania Xenpozumu postupovať s extrémnou opatrnosťou, s dostupnými vhodnými opatreniami na resuscitáciu.

Ak sa objavia mierne alebo stredne závažné IARs, rýchlosť podávania infúzie sa má spomaliť alebo sa má podávanie infúzie dočasne zastaviť, trvanie každého kroku pri jednotlivých infúziách sa má predĺžiť a/alebo znížiť dávka Xenpozumu. Ak sa u pacienta vyžaduje zníženie dávky, opätovné zvyšovanie dávky sa má riadiť zvyšovaním dávky, ktoré je uvedené v tabuľke 1 pre dospelých pacientov a v tabuľke 2A pre pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Na prevenciu alebo zmiernenie alergických reakcií možno pacientom podať premedikáciu antihistaminikami, antipyretikami a/alebo glukokortikosteroidmi.

Imunogenita

Počas klinických skúšaní sa u dospelých a pediatrických pacientov hlásil dôsledkom liečby výskyt protilátok proti lieku (*antidrug antibodies*, ADA) (pozri časť 4.8). IARs a reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť nezávisle od tvorby ADA. Väčšina IARs a reakcií z precitlivenosti bola mierna alebo stredne závažná a boli zvládnuté štandardnými klinickými postupmi.

U pacientov, u ktorých sa objavila závažná reakcia z precitlivenosti na olipudázu alfa, sa môže zväziť vyšetrenie IgE ADA.

Hoci sa počas klinických štúdií nehlásila strata účinnosti, v prípade straty odpovede na liečbu možno zväziť vyšetrenie IgG ADA.

Prechodné zvýšenie hladiny transamináz

V klinických štúdiách s Xenpozynom sa počas fázy zvyšovania dávky hlásili prechodné zvýšenia hladiny transamináz (ALT alebo AST) do 24 až 48 hodín po podaní infúzií (pozri časť 4.8). V čase ďalšej naplánovanej infúzie sa tieto zvýšené hladiny transamináz zvyčajne upravili na hladiny pozorované pred podaním infúzie Xenpozumu.

Hladiny transamináz (ALT a AST) je potrebné stanoviť v priebehu 1 mesiaca pred začatím liečby Xenpozynom (pozri časť 4.2). Počas zvyšovania dávky alebo po opätovnom začatí liečby po vynechaných dávkach sa hladiny transamináz majú stanoviť do 72 hodín pred ďalšou naplánovanou infúziou Xenpozumu. Ak je počas zvyšovania dávky hladina stanovená na začiatku liečby alebo hladina stanovená pred podaním infúzie > 2-násobok ULN, ďalšie stanovenie hladín transamináz sa má vykonať do 72 hodín po ukončení podávania infúzie. Ak sú hladiny transamináz pred podaním infúzie vyššie ako hladina na začiatku liečby a vyššie o > 2-násobok ULN, dávka Xenpozumu sa môže upraviť (opätovné podanie alebo zníženie predchádzajúcej dávky) alebo sa liečba môže dočasne prerušiť na základe stupňa zvýšenia hladiny transamináz (pozri časť 4.2).

Po dosiahnutí odporúčanej udržiavacej dávky sa stanovenie transamináz môže vykonávať ako súčasť bežnej klinickej liečby ASMD.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 0,60 mg sodíka v jednej 4 mg injekčnej liekovke alebo 3,02 mg sodíka v jednej 20 mg injekčnej liekovke, čo v uvedenom poradí zodpovedá 0,03 a 0,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu z 2 g sodíka v potrave pre dospelého alebo dospelávajúceho, a $\leq 0,08$ % a $\leq 0,38$ % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dieťa mladšie ako 16 rokov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie. Pretože olipudáza alfa je rekombinantná ľudská bielkovina, neočakávajú sa žiadne liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 14 dní po poslednej dávke od ukončenia liečby Xenpozynomom.

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa použitia olipudázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Xenpozyme sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ možný prínos pre matku neprevažuje nad možnými rizikami vrátane rizík pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa olipudáza alfa vylučuje do ľudského mlieka. Olipudáza alfa bola zistená v mlieku laktujúcich myší (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Xenpozynomom sa má vykonať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U ľudí nie sú dostupné údaje o účinkoch olipudázy alfa na fertilitu mužov a žien. Údaje u zvierat nenaznačujú žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pretože sa počas klinických štúdií hlásila hypotenzia, Xenpozyme môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov liečených Xenpozynomom boli udalosť spojená s extrasystolami v súvislosti s kardiomyopatiou v anamnéze u 1 (2,5 %) dospelého pacienta, anafylaktická reakcia, žihľavka, vyrážka, precitlivenosť a zvýšená hladina alanínaminotransferázy, každá u 1 (5,0 %) pediatrického pacienta. Výskyt závažných IARs súvisiacich s precitlivenosťou bol vyšší u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (ADR) boli bolesť hlavy (31,7 %), pyrexia (25 %), žihľavka (21,7 %), nevoľnosť (20 %), vracanie (16,7 %), bolesť brucha (15 %), myalgia (11,7 %), svrbenie (10 %) a zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu (10 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Súhrnná analýza bezpečnosti zo 4 klinických štúdií (štúdia znášanlivosti u dospelých pacientov, ASCEND, ASCEND-Peds a rozšírená štúdia s dospelými a pediatrickými pacientmi) zahŕňala celkovo 60 pacientov (40 dospelých a 20 pediatrických pacientov) liečených Xenpozynomom v dávkach až do 3 mg/kg každé 2 týždne.

Nežiaduce reakcie hlásené v súhrnnej analýze bezpečnosti z klinických štúdií sú uvedené v tabuľke 5 podľa triedy orgánových systémov, uvedené podľa kategórií frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 5: Nežiaduce liekové reakcie u pacientov liečených Xenpozynomom v súhrnnej analýze z klinických štúdií

Trieda orgánového systému	Frekvencia	
	Veľmi časté	Časté
Poruchy imunitného systému		anafylaxia a precitlivenosť
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	
Poruchy oka		hyperémia očí, nepríjemný pocit v očiach, svrbenie očí
Poruchy srdca		palpitácie, tachykardia
Poruchy ciev		hypotenzia, nával horúčavy, sčervenenie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		edém hltana, opuch hltana, zovretie hrdla, sipot, podráždenie hrtana, dyspnoe, podráždenie hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, bolesť brucha, vracanie	hnačka, bolesť v hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu, gastrointestinálna bolesť
Porucha pečene a žlčových ciest		bolesť pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	žihľavka, svrbenie	angioedém, fixný výsev, vyrážka, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, svrbíaca vyrážka, morbiliformná vyrážka, papula, makula, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia	bolesť kostí, artralgia, bolesť chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť, zimnica, bolesť v mieste katétra, reakcie súvisiace s miestom zavedenia katétra, svrbenie v mieste katétra, opuch v mieste katétra, únava, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu	zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená sérová hladina feritínu, abnormálna hladina C-reaktívneho proteínu, zvýšená telesná teplota

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Rekcie súvisiace s podaním infúzie (infusion-associated reactions, IAR) vrátane reakcií z precitlivenosti/anafylaktických reakcií

IARs sa hlásili u 55 % dospelých a 65 % pediatrických pacientov. Najčastejšími hlásenými symptómami IARs u dospelých pacientov boli bolesť hlavy (22,5 %), nevoľnosť (15 %), žihľavka (12,5 %), artralgia (10 %), myalgia (10 %), pyrexia (10 %), svrbenie (7,5 %), vracanie (7,5 %) a bolesť brucha (7,5 %). Najčastejšími hlásenými symptómami IARs u pediatrických pacientov boli pyrexia (40 %), žihľavka (35 %), vracanie (30 %), bolesť hlavy (20 %), nevoľnosť (20 %) a vyrážka (15 %). IARs sa zvyčajne objavili v čase medzi podávaním infúzie a do 24 hodín po ukončení podávania infúzie.

V klinických štúdiách sa u 26,7 % pacientov, 17,5 % dospelých a 45 % pediatrických pacientov, vyskytli IARs súvisiace s precitlivenosťou vrátane anafylaxie. Najčastejšími hlásenými symptómami IAR súvisiacimi s precitlivenosťou boli žihľavka (20 %), svrbenie (6,7 %), erytém (6,7 %) a vyrážka (5 %).

V klinických štúdiách sa u jedného pediatrického pacienta vyskytla závažná anafylaktická reakcia. Nezávisle od programu klinickej štúdie sa 2 anafylaktické reakcie objavili aj u 16-mesačného pacienta s ASMD typu A liečeného Xenpozynomom. U oboch pacientov boli zistené IgE protilátky proti olipudáze alfa.

U 2 dospelých a 3 pediatrických pacientov sa symptómy IAR spájali so zmenami laboratórnych parametrov (napr. hodnota C-reaktívneho proteínu, feritínu), ktoré poukazovali na akútnu fázu reakcie.

Zvýšenia hladín transamináz

V klinických štúdiách s Xenpozynomom sa počas fázy zvyšovania dávky hlásili prechodné zvýšenia hladiny transamináz (ALT alebo AST) do 24 až 48 hodín po podaní infúzie. Tieto zvýšenia sa vo všeobecnosti upravili na predchádzajúce hladiny transamináz pred podaním infúzie do ďalšej naplánovanej infúzie.

Celkovo po 52 týždňoch liečby Xenpozynomom klesla priemerná hladina ALT o 45,9 % a priemerná hladina AST o 40,2 % v porovnaní s hladinou na začiatku liečby. U dospelých pacientov malo všetkých 16 pacientov so zvýšenou hladinou ALT na začiatku liečby hladinu ALT v normálnom rozmedzí a 10 z 12 pacientov so zvýšenou hladinou AST na začiatku liečby malo hladinu AST v normálnom rozmedzí.

Imunogenita

Celkovo u 16 zo 40 (40 %) dospelých pacientov a u 13 z 20 (65 %) pediatrických pacientov liečených Xenpozynomom sa dôsledkom liečby vytvorili protilátky proti lieku (ADA). Medián času do sérokonverzie po prvej infúzii Xenpozynu bol približne 33 týždňov u dospelých a 10 týždňov u pediatrických pacientov. Väčšina pacientov pozitívnych na ADA (11 zo 16 dospelých a 8 z 13 pediatrických pacientov) mala nízku odpoveď na ADA (≤ 400) alebo sa pacienti stali späť negatívnymi na ADA. Štyria zo 16 dospelých pacientov pozitívnych na ADA a 5 z 13 pediatrických pacientov pozitívnych na ADA mali neutralizujúce protilátky (*Neutralizing Antibodies*, NAb), ktoré spôsobovali inhibíciu aktivity olipudázy alfa. U šiestich pacientov sa NAb vytvorili v rovnakom čase a 3 pacienti mali intermitentnú odpoveď. U jedného pediatrického pacienta došlo k odpovedi ADA zosilnenej liečbou. U jedného pediatrického pacienta sa objavila anafylaktická reakcia a tvorba IgE ADA a IgG ADA s maximálnym titrom 1 600.

V populácii dospelých a pediatrických pacientov sa nepozoroval žiaden vplyv ADA na farmakokinetiku a účinnosť Xenpozynu. U pacientov, u ktorých sa vytvorili ADA v dôsledku liečby, sa vyskytlo vyššie percento pacientov s IARs v dôsledku liečby (vrátane reakcií z precitlivenosti) v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa ADA v dôsledku liečby nevytvorili (75,9 % verzus 41,9 %).

Pediatrická populácia

Okrem vyššieho výskytu IARs súvisiacich s precitlivosťou u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými, bol bezpečnostný profil Xenpozymu u pediatrických a dospelých pacientov podobný.

Dlhodobé používanie

Vo všeobecnosti bol obraz nežiaducich udalostí pozorovaný u dospelých a pediatrických pacientov pri dlhodobom používaní rovnaký s tým, ktorý sa pozoroval počas prvého roku liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U pediatrických pacientov boli počas postupného zvyšovania dávky hlásené prípady predávkovania Xenpozymom. U niektorých z týchto pacientov sa v priebehu 24 hodín od začatia liečby vyskytli závažné nežiaduce reakcie vrátane úmrtia. Hlavné klinické nálezy zahŕňali respiračné zlyhanie, hypotenziu, výrazné zvýšenia vo funkčných testoch pečene a gastrointestinálne krvácanie.

Neexistuje žiadne známe špecifické antidotum pri predávkovaní Xenpozymom. V prípade predávkovania sa má podávanie infúzie okamžite zastaviť a pacient má byť starostlivo sledovaný v nemocničnom prostredí kvôli vzniku IARs vrátane reakcií akútnej fázy. Na zvládnutie nežiaducich reakcií, pozri časti 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, Enzýmy, ATC kód: A16AB25

Mechanizmus účinku

Olipudáza alfa je rekombinantná ľudská kyslá sfingomyelináza, ktorá znižuje akumuláciu sfingomyelínu (SM) v orgánoch pacientov s deficitom kyslej sfingomyelinázy (*Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Xenpozymu sa hodnotila v 3 klinických štúdiách (štúdia ASCEND s dospelými pacientmi, štúdia ASCEND-Peds s pediatrickými pacientmi a rozšírená štúdia s dospelými a pediatrickými pacientmi) zahŕňajúcich celkovo 61 pacientov s ASMD.

Klinická štúdia s dospelými pacientmi:

Štúdia ASCEND je multicentrickou, randomizovanou, dvojito zaslepenou, placebom kontrolovanou štúdiou fázy II/III s opakovaným podávaním dávky s dospelými pacientmi s ASMD typu A/B a B. Celkovo 36 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na používanie buď Xenpozymu alebo placeba. Liečba sa podávala v dvoch skupinách vo forme intravenózne infúzie jedenkrát každé 2 týždne. U pacientov, ktorí dostávali Xenpozyme, sa dávka postupne zvyšovala z 0,1 mg/kg na cieľovú dávku 3 mg/kg. Štúdia bola rozdelená do 2 po sebe nasledujúcich období: randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené obdobie primárnej analýzy (*primary analysis period, PAP*) s trvaním do 52. týždňa, po ktorom nasledovalo obdobie predĺženej liečby (*extension treatment period, ETP*) až do 4 rokov.

Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v PAP prešli v ETP na aktívnu liečbu, aby dosiahli cieľovú dávku 3 mg/kg, pričom pacienti v pôvodnej skupine s Xenpozomom pokračovali v liečbe.

Pacienti zaradení do štúdie mali difúziu kapacitu pľúc pre oxid uhoľnatý (DLco) ≤ 70 % predpovedanej normálnej hodnoty, objem sleziny ≥ 6 -násobok normálu (*multiple of normal*, MN) odmeraný pomocou zobrazovacieho vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MRI) a hodnotu skóre súvisiaceho so splenomegáliou (*splenomegaly related score*, SRS) ≥ 5 . Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli na začiatku štúdie medzi dvomi liečenými skupinami vo všeobecnosti podobné. Medián veku pacientov bol 30 rokov (rozsah: 18 – 66 rokov). Priemerný (štandardná odchýlka (*standard deviation*, SD)) vek v čase diagnózy ASMD bol 18 (18,4) rokov. Na začiatku štúdie sa u 9 z 36 dospelých pacientov (25 %) pozorovali neurologické prejavy totožné s klinickou diagnózou ASMD typu A/B. Zvyšných 27 pacientov malo klinickú diagnózu totožnú s ASMD typu B.

Táto štúdia zahŕňala 2 samostatné primárne koncové ukazovatele účinnosti: percentuálnu zmenu DLco (v % predpovedanej normálnej hodnoty) a objemu sleziny (v MN) na základe vyšetrenia MRI od začiatku štúdie do 52. týždňa.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali percentuálnu zmenu objemu pečene (v NM) a počtu trombocytov od začiatku štúdie do 52. týždňa. Hodnotené boli aj farmakodynamické parametre (hladiny ceramidu a lyzosfingomyelínu [deacetylovaná forma SM]).

Počas 52-týždňového obdobia primárnej analýzy sa v skupine s Xenpozomom v porovnaní so skupinou s placebom pozorovali zlepšenia v priemernej percentuálnej zmene % predpovedanej DLco ($p = 0,0004$) a objemu sleziny ($p < 0,0001$) ako aj objemu pečene ($p < 0,0001$) a počtu trombocytov ($p = 0,0185$). Významné zlepšenie priemernej percentuálnej zmeny v % predpovedanej DLco, objemu sleziny, objemu pečene a počtu trombocytov sa zaznamenalo v 26. týždni liečby, pri hodnotení prvého koncového ukazovateľa po podaní dávky. Výsledky z PAP v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Priemerné (SD) hodnoty koncových ukazovateľov účinnosti na začiatku a priemerná percentuálna zmena najmenších štvorcov (*least squares*, LS) (SE) od začiatku do 52. týždňa

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Rozdiel [95 % IS]	hodnota p*
Primárne koncové ukazovatele				
Priemerné % predpovedanej DLco na začiatku	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Percentuálna zmena v % predpovedanej DLco od začiatku do 52. týždňa	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Priemerný objem sleziny (MN) na začiatku	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Percentuálna zmena objemu sleziny od začiatku do 52. týždňa	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Sekundárne koncové ukazovatele				
Priemerný objem pečene (MN) na začiatku	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Percentuálna zmena objemu pečene od začiatku do 52. týždňa	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Priemerný počet trombocytov ($10^9/l$) na začiatku	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Percentuálna zmena počtu trombocytov od začiatku do 52. týždňa	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

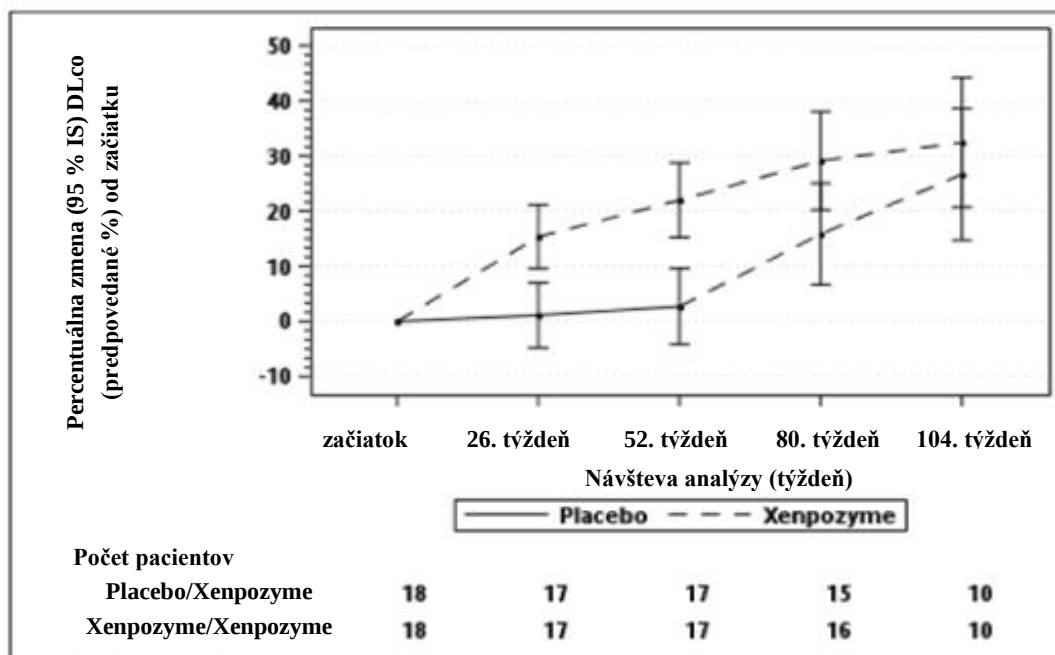
*Štatisticky významné po úprave pre multiplicitu

Okrem toho lyzosfingomyelín, ktorý je podstatne zvýšený v plazme pacientov s ASMD, významne klesol, čo odráža zníženie obsahu sfingomyelínu v tkanive. Priemerná percentuálna zmena LS od východiskovej hodnoty do 52. týždňa (SE) v hladine lyzosfingomyelínu v plazme pred infúziou bola 77,7 % (3,9) v skupine liečenej Xenpozomom v porovnaní s 5,0 % (4,2) v skupine s placebom. Obsah

sfingomyelínu v pečeni, hodnotený histopatológiou, klesol o 92,0 % (SE: 8,1) od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v skupine liečenej Xenpozynom (v porovnaní s +10,3 % (SE: 7,8) v skupine s placebom).

Sedemnást' z 18 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo a 18 z 18 pacientov, ktorí sa predtým liečili Xenpozynom počas 52. týždňov (PAP) začali alebo pokračovali v liečbe Xenpozynom až do 4 rokov. Pretrvávajúce účinky Xenpozynu na koncové ukazovatele účinnosti až do 104. týždňa sú uvedené na obrázku 1 a 2 a v tabuľke 7.

Obrázok 1: Graf priemerov LS (95 % IS) pre percentuálnu zmenu DLco (predpovedané %) od začiatku do 104. týždňa - populácia mITT

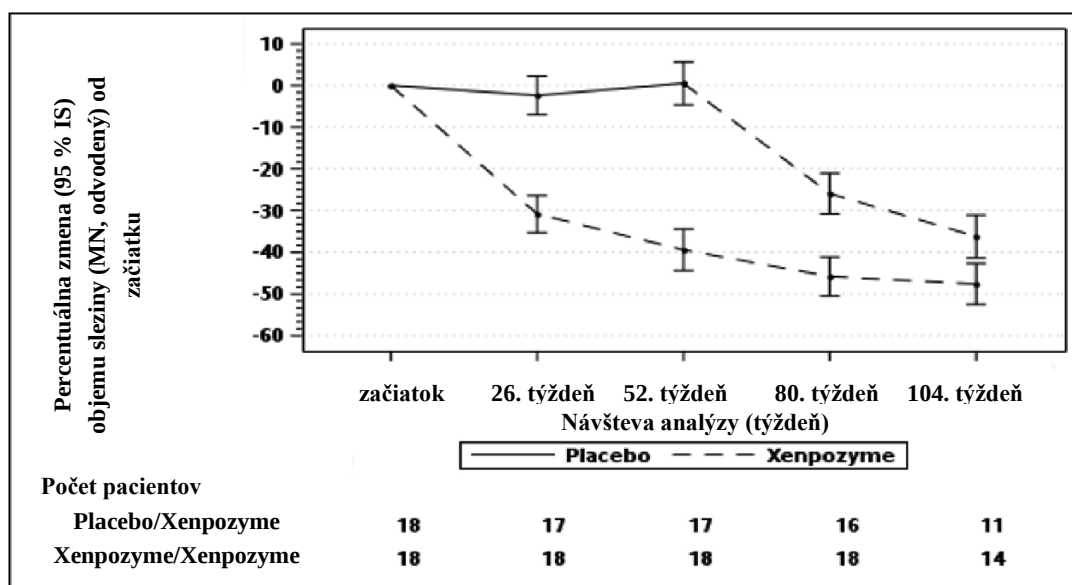


Zvislé čiary predstavujú 95 % IS pre priemery LS.

Priemery LS a 95 % IS sú založené na zmiešanom modeli pre metódu opakovaných meraní s použitím údajov až do 104. týždňa.

Pacienti v skupine placeb/Xenpozyme dostávali placebo až do 52. týždňa a následne prešli na Xenpozyme.

Obrázok 2: Graf priemerov LS (95 % IS) pre percentuálnu zmenu objemu sleziny (MN) od začiatku do 104. týždňa - populácia mITT



Zvislé čiary predstavujú 95 % IS pre priemery LS.

Priemery LS a 95 % IS sú založené na zmiešanom modeli pre metódu opakovaných meraní s použitím údajov až do 104. týždňa.

Pacienti v skupine placebo/Xenpozyme dostávali placebo až do 52. týždňa a následne prešli na Xenpozyme.

Tabuľka 7: Priemerná percentuálna zmena LS (SE) od začiatku do 104. týždňa pre objem pečene (MN) a počet trombocytov ($10^9/l$) u pacientov liečených Xenpozynom počas 104 týždňov

	Predchádzajúca skupina s olipudázou alfa	
	52. týždeň (začiatok ETP)	104. týždeň
N	17	14
Percentuálna zmena objemu pečene (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Percentuálna zmena počtu trombocytov (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: počet pacientov

Rozšírená štúdia s dospelými pacientmi

Päť dospelých pacientov, ktorí sa zúčastnili otvorenej štúdie so zvyšujúcou sa dávkou s pacientmi s ASMD, pokračovalo v liečbe v otvorenej rozšírenej štúdii a dostávali Xenpozyme až do > 7 rokov. V priebehu štúdie sa u dospelých pacientov zaznamenali pretrvávajúce zlepšenia v % predpovedanej DLco, objeme sleziny a pečene a počte trombocytov v porovnaní so začiatkom štúdie (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Priemerná percentuálna zmena (SD) parametrov účinnosti od začiatku do 78. mesiaca

	78. mesiac (N = 5)
Percentuálna zmena v % predpovedanej DLco (SD)	55,3 % (48,1)
Percentuálna zmena objemu sleziny (SD)	-59,5 % (4,7)
Percentuálna zmena objemu pečene (SD)	-43,7 % (16,7)
Percentuálna zmena počtu trombocytov (SD)	38,5 % (14,7)

N: počet pacientov

Pediatrická populácia

Štúdia ASCEND-Peds (klinická štúdia fázy 1/2) je muticentrickou, otvorenou štúdiou s opakovaným podávaním dávky na vyhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti Xenpozymu podávaného počas 64 týždňov pediatrickým pacientom s ASMD (typ A/B a B) vo veku < 18 rokov. Okrem toho sa hodnotili v 52. týždni výskumné koncové ukazovatele účinnosti súvisiace s organomegáliou, funkciami pľúc a pečene a lineárnym rastom.

Celkovo 20 pacientom (4 dospievajúci vo veku od 12 do < 18 rokov, 9 detí vo veku od 6 do < 12 rokov a 7 dojčiat/detí vo veku < 6 rokov) sa podávala zvyšujúca sa dávka Xenpozymu vo forme režimu zvyšovania dávky z 0,03 mg/kg na cieľovú dávku 3 mg/kg. Liečba sa podávala vo forme intravenózneho infúzie jedenkrát každé 2 týždne až do 64 týždňov.

Pacienti zaradení do štúdie mali objem sleziny ≥ 5 MN odmeraný pomocou vyšetrenia MRI.

Zastúpenie mali všetky vekové skupiny pacientov od 1,5 do 17,5 rokov, s rovnakým zastúpením oboch pohlaví. Priemerný vek (SD) v čase diagnózy ASMD bol 2,5 (2,5) rokov.

U 8 z 20 pediatrických pacientov (40 %) sa na začiatku štúdie pozorovali neurologické prejavy totožné s klinickou diagnózou ASMD typu A/B. Zvyšných 12 pacientov malo klinickú diagnózu totožnú s ASMD typu B.

Liečba Xenpozymom viedla k zlepšeniam v priemernej percentuálnej zmene v % predpovedanej DLco, objemu sleziny a pečene, počtu trombocytov a progresii lineárneho rastu (na základe merania výskového Z-skóre) v 52. týždni v porovnaní so začiatkom štúdie (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Priemerná percentuálna zmena LS (SE) alebo zmena (SD) parametrov účinnosti od začiatku do 52. týždňa (všetky vekové skupiny)

	Hodnota na začiatku (n = 20)	52. týždeň (n = 20)
Priemerné % predpovedanej DLco (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Percentuálna zmena v % predpovedanej DLco*		32,9 (8,3)
95 % IS		13,4; 52,5
Priemerný objem sleziny (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Percentuálna zmena objemu sleziny (v MN)		-49,2 (2,0)
95 % IS		-53,4; -45,0
Priemerný objem pečene (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Percentuálna zmena objemu pečene (v MN)		-40,6 (1,7)
95 % IS		-44,1; -37,1
Priemerný počet trombocytov ($10^9/l$) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Percentuálna zmena počtu trombocytov		34,0 (7,6)
95 % IS		17,9; 50,1
Priemerné Z-skóre výšky (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Zmeny Z-skóre výšky *		0,6 (0,4)
95 % CI		(0,38; 0,73)

*DLco sa hodnotila u 9 pediatrických pacientov vo veku ≥ 5 rokov, ktorí boli schopní vykonať test, zmena Z-skóre telesnej výšky sa hodnotila u 19 pediatrických pacientov.

Okrem toho, po 52. týždňoch liečby došlo k zníženiu priemeru LS plazmatických hladín pred podaním infúzie pri ceramide o 57 % (SE: 5,1) a o 87,2 % (SE: 1,3) pri lyzosfingomyelíne v porovnaní so začiatkom štúdie.

Účinky Xenpozemu na objem sleziny a pečene, počet trombocytov a Z-skóre telesnej výšky sa pozorovali vo všetkých vekových skupinách pediatrických pacientov zaradených do štúdie.

Rozšírená štúdia s pediatrickými pacientmi

Dvadsať pediatrických pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie ASCEND-Peds, pokračovali v liečbe v otvorenej rozšírenej štúdii a dostávali Xenpozyme až do > 5 rokov.

U pediatrických pacientov sa v priebehu štúdie až do 48. mesiaca zaznamenávali pretrvávajúce zlepšenia parametrov účinnosti (% predpovedanej DLco, objem sleziny a pečene, počet trombocytov, Z-skóre telesnej výšky a vek kostí) (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Priemerná percentuálna zmena alebo zmena (SD) parametrov účinnosti od začiatku do 48. mesiaca (všetky vekové skupiny)

	48. mesiac
N	5
Percentuálna zmena v % predpovedanej DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Percentuálna zmena objemu sleziny (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Percentuálna zmena objemu pečene (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Percentuálna zmena počtu trombocytov (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Zmena Z-skóre výšky (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Zmena veku kostí (mesiace) (SD)	18,5 (19,0)

N: počet pacientov

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xenpozyme v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe ochorenia nedostatku kyslej sfingomyelinázy (pozri časť 4.2 Informácie o použití v pediatickej populácii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) olipudázy alfa sa hodnotila u 49 dospelých pacientov s ASMD zo všetkých klinických štúdií, ktorí dostali jednorazové alebo opakované podania. Priemerná (percentuálny koeficient zmeny, CV %) maximálna koncentrácia (C_{max}) pri dávke 3 mg/kg podávanej jedenkrát každé 2 týždne bola 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17 %) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času v priebehu dávkovacieho intervalu ($AUC_{0-\tau}$) v ustálenom stave bola 607 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (20 %).

Absorpcia

K absorpcii nedochádza, keďže sa Xenpozyme podáva intravenózne.

Distribúcia

Odhadovaný priemerný (CV %) distribučný objem olipudázy alfa je 13,1 l (18 %).

Biotransformácia

Olipudáza alfa je rekombinantný ľudský enzým a očakáva sa, že sa bude eliminovať prostredníctvom proteolytickej degradácie na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Priemerný (CV %) klírens olipudázy alfa je 0,331 l/hod. (22 %). Priemerný terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa pohybuje v rozsahu od 31,9 do 37,6 hodín.

Linearita/nelinearita

Olipudáza alfa vykazuje lineárnu farmakokinetiku naprieč rozsahu dávok od 0,03 do 3 mg/kg. Po režime zvyšovania dávky z 0,1 mg/kg na udržiavaciu dávku 3 mg/kg podávanú jedenkrát každé 2 týždne došlo k minimálnej kumulácii olipudázy alfa v plazmatických hladinách.

Osobitné skupiny pacientov

Neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olipudázy alfa na základe pohlavia.

Analýza populačnej farmakokinetiky naznačila, že expozícia u Aziatov ($n = 2$) a pacientov inej rasy ($n = 2$) bola v rámci rozsahu expozície pozorovanej u pacientov bielej pleti.

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Analýza populačnej farmakokinetiky nenaznačila žiaden rozdiel v expozícii u starších osôb (iba 2 pacienti vo veku od 65 až 75 rokov boli zaradení do klinických štúdií s liekom Xenpozyme).

Pediatrická populácia

FK olipudázy alfa sa hodnotila u 20 pediatrických pacientov zahŕňajúcich 4 dospievajúcich pacientov, 9 detských pacientov a 7 detských pacientov/dojčiat (tabuľka 11). U pediatrických pacientov boli expozície olipudáze alfa nižšie v porovnaní s expozíciami u dospelých pacientov. Tieto rozdiely sa však nepovažovali za klinicky významné.

Tabuľka 11: Priemerná zmena (CV %) FK parametrov olipudázy alfa po podávaní 3 mg/kg každé 2 týždne u dospievajúcich, detí a detí/dojčiat s ASMD

Veková skupina	Vek (rok)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (µg × h/ml)
Dospievajúci ($n=4$)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Dieťa ($n=9$)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Dieťa/dojča ($n=7$)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Opisné štatistiky uvádzajú *post hoc* odhady expozícií v rovnovážnom stave pomocou analýzy populačnej FK.

$AUC_{0-\tau}$: plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti časovej krivke v priebehu dávkovacieho intervalu;

C_{max} : maximálna plazmatická koncentrácia; n : celkový počet pacientov.

Porucha funkcie pečene

Olipudáza alfa je rekombinantná bielkovina a predpokladá sa, že sa bude eliminovať prostredníctvom proteolytickej degradácie. Z tohto dôvodu sa neočakáva, že porucha funkcie pečene ovplyvní farmakokinetiku olipudázy alfa.

Porucha funkcie obličiek

Do štúdie ASCEND boli zaradení štyria pacienti (11,1 %) s miernou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klírens kreatinínu} < 90 \text{ ml/min}$). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa neobjavili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike olipudázy alfa. Vplyv stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku olipudázy alfa nie je známy. Neočakáva sa, že k eliminácii olipudázy alfa bude dochádzať prostredníctvom renálnej exkrécie. Z tohto dôvodu sa neočakáva, že porucha funkcie obličiek ovplyvní farmakokinetiku olipudázy alfa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podávaní a toxicity po opakovanom podávaní vykonané na divých typoch zvierat (myši, potkany, králiky, psy a opice) pri hladinách dávky prevyšujúcich 10-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie na hodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu olipudázy alfa sa nevykonali.

U myši s inaktivovanou kyslou sfingomyelinázou (*acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (model ochorenia pre ASD) sa po podaní jednorazovej dávky olipudázy alfa $\geq 3,3$ -násobne vyššej ako je MRHD vo forme intravenózne bolusovej injekcie pozorovala mortalita. Štúdie s opakovaným podávaním dávky však ukazujú, že podávanie olipudázy alfa vo forme režimu zvyšovania dávky nevedlo k mortalite vyvolanej liečivom a viedlo k zníženiu závažnosti ostatných toxických nálezov až do najvyššej skúšanej dávky 10-násobku MRHD.

Zvýšený výskyt exencefálie sa pozoroval, keď sa gravidné myši denne liečili olipudázou alfa pri hladinách expozícií nižších ako expozícia u ľudí pri odporúčanej udržiavacej terapeutickej dávke a frekvencii. Tento výskyt bol mierne vyšší ako historické kontrolné údaje. Význam tohto pozorovania pre ľudí nie je známy. Denné intravenózne podávanie olipudázy alfa gravidným králikom nevedlo k malformáciám plodu ani k zmenám pri expozíciách významne prevyšujúcich expozíciu u ľudí pri odporúčanej udržiavacej terapeutickej dávke a frekvencii.

Olipudáza alfa bola zistená v mlieku 2 dni po podaní u myši, ktorým sa podali 3 mg/kg olipudázy alfa na 7. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-metionín
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorené injekčné liekovky

60 mesiacov.

Rekonštituovaný liek

Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekcie sa chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri používaní preukázala až do 24 hodín pri teplote 2 – 8°C alebo 6 hodín pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25°C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonstituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije na riedenie okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pri používaní pred riedením zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemal presiahnuť viac ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

Zriedený liek

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri používaní preukázala v koncentrácii v rozsahu 0,1 mg/ml až 3,5 mg/ml počas 24 hodín pri teplote 2 - 8°C a až do 12 hodín (vrátane času podávania infúzie) pri uchovávaní pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25°C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite po zriedení, za čas a podmienky uchovávaní pri používaní zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť viac ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C, následne 12 hodín (vrátane času infúzie) pri uchovávaní pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25°C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2°C - 8°C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Xenpozyme 4 mg prášok na infúzny koncentrát

4 mg prášku na infúzny koncentrát v 5 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so silikonizovanou chlórbutylovou elastomérovou lyofilizačnou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát

20 mg prášku na infúzny koncentrát v 20 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so silikonizovanou chlórbutylovou elastomérovou lyofilizačnou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1, 5, 10 alebo 25 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky sú len na jednorazové použitie.

Infúzie sa majú podávať v postupných krokoch pokiaľ možno pomocou infúznej pumpy.

Príprava roztoku na podávanie

Prášok na infúzny koncentrát sa musí rekonstituovať sterilnou vodou na injekcie, zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne podávať vo forme intravenózne infúzie. Kroky rekonštitúcie a zriedenia sa musia vykonať za aseptických podmienok. Počas prípravy infúzneho roztoku sa v žiadnom čase nesmú používať pomôcky na filtráciu. Počas krokov rekonštitúcie a zriedenia predíd'te tvorbe peny.

- 1) Stanovte počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu na základe individuálnej telesnej hmotnosti konkrétneho pacienta a predpísanej dávky.
Telesná hmotnosť pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pre pacienta (v mg). Napríklad, pri použití 20 mg injekčnej liekovky, dávka pre pacienta (v mg) delená 20 mg/injekčná liekovka = počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu. Ak počet injekčných liekoviek obsahuje zvyšok, zaokrúhlite ho na najbližšie celé číslo.
- 2) Z chladničky vyberte požadovaný počet injekčných liekoviek a nechajte ich približne 20 až 30 minút zohriať na izbovú teplotu.
- 3) Každú injekčnú liekovku rekonštituujte vstreknutím:
 - 1,1 ml sterilnej vody na injekcie do 4 mg injekčnej liekovky
 - 5,1 ml sterilnej vody na injekcie do 20 mg injekčnej liekovky
 pomocou techniky pomalého pridávania po kvapkách po vnútornej stene injekčnej liekovky.
- 4) Každú injekčnú liekovku opatrne nakloňte a otáčajte. Každá injekčná liekovka poskytne 4 mg/ml číreho, bezfarebného roztoku.
- 5) Vizualne skontrolujte rekonštituovaný roztok v injekčných liekovkách na prítomnosť pevných častíc a zafarbenia. Roztok Xenpozymu má byť číry a bezfarebný. Nesmú sa použiť žiadne injekčné liekovky s nepriehľadnými časticami alebo zmenenou farbou.
- 6) Z príslušného počtu injekčných liekoviek odoberte objem rekonštituovaného roztoku zodpovedajúci predpísanej dávke a zriedte ho injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/kg (0,9 %) v injekčnej striekačke alebo infúznom vaku v závislosti od objemu infúzie (odporúčaný celkový objem infúzie na základe veku a/alebo telesnej hmotnosti pacienta, pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Odporúčané objemy infúzie

	Telesná hmotnosť ≥ 3 kg až < 10 kg	Telesná hmotnosť ≥ 10 kg až < 20 kg	Telesná hmotnosť ≥ 20 kg (pediatrickí pacienti < 18 rokov)	Dospelí pacienti (≥ 18 rokov)
Dávka (mg/kg)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)
0,03	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	5	NA
0,1	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	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

- Variabilné konečné objemy infúzie na základe telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov (pozri tabuľku 12):
 - Pripravte infúzny roztok 0,1 mg/ml pridaním 0,25 ml (1 mg) rekonštituovaného roztoku pripraveného v kroku 3) a 9,75 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do prázdnej 10 ml injekčnej striekačky.
 - Vypočítajte objem (ml) požadovaný na získanie dávky pre pacienta (mg).
Príklad: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$.
- Pokyny na zriedenie pre $5 \text{ ml} \leq \text{celkový objem} \leq 20 \text{ ml}$ pomocou injekčnej striekačky:
 - Pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku po vnútornej strane prázdnej injekčnej striekačky.
 - Na získanie požadovaného celkového objemu infúzie pomaly pridávajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), (predídte tvorbe peny v injekčnej striekačke).
- Pokyny na zriedenie pre celkový objem $\geq 50 \text{ ml}$ pri použití infúzneho vaku:

- Prázdny infúzny vak:
 - o Pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z kroku 3) do sterilného infúzneho vaku vhodnej veľkosti.
 - o Na získanie požadovaného celkového objemu infúzie pomaly pridajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (predíd'te tvorbe peny v infúznom vaku).
 - Naplnený infúzny vak:
 - o Z infúzneho vaku naplneného injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odoberte objem fyziologického roztoku, aby ste získali konečný objem, ako je uvedené v tabuľke 12.
 - o Pomaly pridajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z kroku 3) do infúzneho vaku (predíd'te tvorbe peny v infúznom vaku).
- 7) Jemne pootáčajte injekčnú striekačku alebo infúzny vak, aby ste ich premiešali. Nepretrepávajte. Pretože ide o roztok bielkoviny, v ojedinelých prípadoch sa po zriedení môže objaviť slabá flokulácia (opisuje sa ako tenké priehľadné vlákna).
 - 8) Počas podávania sa zriedený roztok musí prefiltrovať cez prietokový filter s veľkosťou 0,2 µm s nízkou väzbou na bielkoviny.
 - 9) Po ukončení podávania infúzie sa má infúzna linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s rovnakou rýchlosťou podávania infúzie ako bola rýchlosť podávania poslednej časti infúzie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej liekovej agentúry,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Xenpozymu na trh v každom z členských štátov musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušným vnútroštátnym orgánom. Vzdelávacie program slúži na minimalizáciu špecifických bezpečnostných problémov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je Xenpozyme uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci (ZP) a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať, používať Xenpozyme, mali prístup/dostali nasledovné vzdelávacie informácie, ktoré sa majú distribuovať prostredníctvom odborných orgánov:

- Vzdelávacie materiály pre ZP
- Vzdelávacie materiály pre pacienta/opatrovateľa

1. Vzdelávacie materiály pre ZP:

1.1. Príručka ZP určená pre ZP vrátane zdravotných sestier na podávanie infúzie v domácom prostredí:

Príručka ZP obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Na titulnej strane sú dostupné kontaktné informácie predpisujúceho/ošetrojúceho lekára/centra, ktorých možno kedykoľvek kontaktovať.
- Pripomenutie, že pred začatím liečby je potrebné prečítať si súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Na zabezpečenie povedomia o riziku imunogenity, jej sledovania a liečby, príručka obsahuje nasledovné:
 - Požiadavky, že ZP/zdravotné sestry musia byť zaškolení na núdzové opatrenia pri podávaní infúzie v domácom prostredí a pred začatím zdravotnej starostlivosti majú mať ľahko dostupné vybavenie na resuscitáciu.
 - Informácie týkajúce sa prejavov a symptómov reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (IARs), závažnej precitlivenosti alebo anafylaxie a odporúčané postupy na liečbu nežiaducich reakcií (*adverse drug reactions*, ADR), ak sa vyskytnú.
 - Pripomienka, aby sa aplikovala iba udržiavacia dávka (mg/kg) podľa predpisu ošetrojúceho/predpisujúceho lekára.
- Pokyn, že je potrebné kontaktovať predpisujúceho/ošetrojúceho lekára v prípade, ak sa u pacienta vyskytnú prejavy/symptómy IARs, precitlivenosť, anafylaxia alebo ak dôjde k vynechaniu alebo oddialeniu jednej alebo viacerých infúzií.
- Posúdenie zdravotného stavu pacienta pred podaním infúzie v domácom prostredí.
- Požiadavky a organizácia pri podávaní infúzie v domácom prostredí vrátane vybavenia, premedikácie a liečby v stave núdze.
- Podrobnosti a pokyny na prípravu, rekonštitúciu, riedenie a podávanie lieku, aby sa predišlo riziku chýb v liečbe.
- Šablóna výpočtu na prípravu infúzneho roztoku na základe predpísanej udržiavacej dávky a telesnej hmotnosti pacienta s pokynmi na zaznamenanie výpočtu a dátumu infúzie.
- Šablónu výpočtu sa môže použiť ako základ na zaznamenávanie podrobností o infúzii do zdravotnej dokumentácie pacienta.
- Pripomenutie kontroly, či nie je potrebný ďalší spotrebný materiál.

2. Vzdelávacie materiály pre pacienta:

2.1. Karta pacienta určená pre pacientov/ošetrovateľov:

Karta pacienta obsahuje nasledovné prvky:

- Inštrukcia pre pacientov/opatrovateľov, aby vyhľadali neodkladnú lekársku pomoc, ak sa počas a po infúzii vyskytnú alebo zhoršia akékoľvek prejavy a symptómy IARs, závažná precitlivenosť alebo anafylaxia uvedené v karte, a nahlásili túto udalosť ošetrojúcemu/predpisujúcemu lekárovi.

- Kontaktné informácie predpisujúceho/ošetrojúceho lekára/centra, ktorých možno kedykoľvek kontaktovať.
- Pripomienka pre ženy vo fertilnom veku (*women of childbearing potential*, WOCBP), aby s predpisujúcim/ošetrojúcim lekárom prediskutovali potrebu účinných antikoncepčných opatrení počas liečby a počas 14 dní po poslednej dávke, ak bola liečba Xenpozomom ukončená.
- Pripomienka pre WOCBP, aby kontaktovali svojho predpisujúceho/ošetrojúceho lekára, ak majú podozrenie, že môžu byť tehotné alebo plánujú tehotenstvo.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xenpozyme 4 mg prášok na infúzny koncentrát
olipudáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg olipudázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

L-metionín

heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného

monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

sacharózu

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5 injekčných liekoviek

10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Viac informácií získate po zosnímaní QR kódu alebo navštívte www.xenpozyme.info.sanofi

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1659/005 1 injekčná liekovka
EU/1/22/1659/006 5 injekčných liekoviek
EU/1/22/1659/007 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Xenpozyme 4 mg prášok na infúzny koncentrát
olipudáza alfa
i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

4 mg

6. INÉ

Sanofi B.V.-NL

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát
olipudáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg olipudázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:

L-metionín

heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného

monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného

sacharózu

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5 injekčných liekoviek

10 injekčných liekoviek

25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Viac informácií získate po naskenovaní QR kódu alebo navštívte www.xenpozyme.info.sanofi

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1659/001 1 injekčná liekovka
EU/1/22/1659/002 5 injekčných liekoviek
EU/1/22/1659/003 10 injekčných liekoviek
EU/1/22/1659/004 25 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát
olipudáza alfa
i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

20 mg

6. INÉ

Sanofi B.V.-NL

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xenpozyme 4 mg prášok na infúzny koncentrát Xenpozyme 20 mg prášok na infúzny koncentrát olipudáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xenpozyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xenpozyme
3. Ako podávať Xenpozyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xenpozyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xenpozyme a na čo sa používa

Čo je Xenpozyme

Xenpozyme obsahuje enzým nazývaný olipudáza alfa.

Na čo sa Xenpozyme používa

Xenpozyme sa používa na liečbu dedičnej poruchy nazývanej deficit kyslej sfingomyelinázy (*acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD). Používa sa u detí a dospelých s ASMD typu A/B alebo B na liečbu prejavov a príznakov ASMD, ktoré nesúvisia s mozgom.

Ako Xenpozyme účinkuje

Pacientom s ASMD chýba správne fungujúca verzia enzýmu kyslej sfingomyelinázy. To má za následok hromadenie látky nazývanej sfingomyelín, ktorá poškodzuje orgány, ako je slezina, pečeň, srdce, pľúca a krv. Olipudáza alfa účinkuje rovnakým spôsobom, ako prirodzený enzým, a teda pôsobí ako náhrada, pričom znižuje hromadenie sfingomyelínu v orgánoch a lieči prejavy a príznaky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xenpozyme

Xenpozyme vám nesmú podať

- Ak sa u vás vyskytli život ohrozujúce alergické reakcie (anafylaxia) na olipudázu alfa (pozri časť nižšie „Upozornenia a opatrenia“) alebo na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky nazývané reakcie súvisiace s podávaním infúzie (*infusion-associated reactions*, IARs), ktoré môže vyvolať podávanie infúzie (po kvapkách) lieku. Môžu sa vyskytnúť počas podávania Xenpozemu alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie.

Môžu zahŕňať alergické reakcie (pozri časť 4) a príznaky, ako je bolesť hlavy, vypuklá svrbivá vyrážka (žihľavka), horúčka, nevoľnosť, vracanie a svrbiaca koža.

Ak si myslíte, že máte IAR, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Ak sa u vás počas podávania infúzie vyskytne závažná alergická reakcia, lekár zastaví podávanie infúzie a poskytne vám vhodnú lekársku liečbu. Lekár posúdi riziká a prínosy podávania ďalších dávok Xenpozymu.

Ak sa u vás vyskytne mierna alebo stredne závažná IAR, lekár alebo zdravotná sestra môže dočasne prerušiť podávanie infúzie, znížiť rýchlosť podávania infúzie a/alebo znížiť dávku.

Lekár vám môže podať (alebo vám mohol podať) aj iné lieky na predchádzanie alebo liečbu alergických reakcií.

Pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch počas úpravy dávky (pozri časť 3) vás lekár objedná na vyšetrenia krvi, aby skontroloval funkciu pečene (meraním hladín pečeňových enzýmov).

Iné lieky a Xenpozyme

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

S použitím Xenpozymu u tehotných žien nie sú žiadne skúsenosti. Xenpozyme môže byť škodlivý pre nenarodené deti, ak ho užíva žena počas tehotenstva. Xenpozyme sa má používať počas tehotenstva iba v nevyhnutných prípadoch. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby a 14 dní po poslednej dávke pri ukončení liečby Xenpozymom používať účinnú antikoncepciu.

Nie je známe, či Xenpozyme prechádza do ľudského materského mlieka. Xenpozyme bol zistený v mlieku zvierat. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám potom pomôže sa rozhodnúť, či prestať dojčiť alebo či prestať používať Xenpozyme, pričom zváži prínos dojčenia pre dieťa a prínos Xenpozymu pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xenpozyme môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa môže u vás objaviť nízky krvný tlak (čo môže spôsobiť pocit na omdlenie).

Xenpozyme obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 0,60 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 4 mg injekčnej liekovke alebo 3,02 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 20 mg injekčnej liekovke. To sa, v uvedenom poradí, rovná 0,03 % a 0,15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých alebo dospievajúcich a $\leq 0,08\%$ a $\leq 0,38\%$ maximálneho prijateľného denného príjmu sodíka pre deti mladšie ako 16 rokov.

3. Ako podávať Xenpozyme

Xenpozyme sa bude podávať po kvapkách (vo forme infúzie) pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou ASMD alebo iných metabolických ochorení.

Dávka, ktorú dostanete, sa bude zakladať na vašej telesnej hmotnosti a podajú vám ju každé dva týždne. Liečba sa začína nízkou dávkou lieku, ktorá sa postupne zvyšuje.

Infúzia zvyčajne trvá približne 3 až 4 hodiny, no môže trvať kratšie alebo dlhšie v závislosti od rozhodnutia lekára a môže byť kratšia počas obdobia zvyšovania dávky.

Dospelí pacienti

Odporúčaná začiatková dávka Xenpozymu je 0,1 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Zvyšuje sa plánovane s každým ďalším podávaním, až kým sa dosiahne odporúčaná dávka 3 mg na každý kg telesnej hmotnosti každé 2 týždne. Zvyčajne trvá 14 týždňov kým sa dosiahne odporúčaná dávka, ale môže to byť dlhšie v závislosti od rozhodnutia lekára.

Deti

Odporúčaná začiatková dávka Xenpozymu je 0,03 mg na každý kg telesnej hmotnosti. Následné dávky sa majú zvyšovať plánovane až na odporúčanú dávku 3 mg na každý kg telesnej hmotnosti každé 2 týždne. Zvyčajne trvá 16 týždňov kým sa dosiahne odporúčaná dávka, ale môže to byť dlhšie v závislosti od rozhodnutia lekára.

Podávanie infúzie v domácom prostredí

Ak dostávate stabilnú dávku a vaše infúzie dobre znášate, lekár môže zvážiť podávanie infúzie Xenpozymu v domácom prostredí. Toto rozhodnutie o presunutí podávania infúzie do domáceho prostredia sa má vykonať po posúdení a odporúčení vašim lekárom. Ak sa u vás počas podávania infúzie Xenpozymu vyskytnú vedľajšie účinky, pracovník podávajúci infúziu vo vašom domácom prostredí môže jej podávanie zastaviť a začať vhodnú lekársku liečbu.

Pokyny na správne používanie

Xenpozyme sa podáva vo forme vnútrožilovej infúzie (po kvapkách do žily). Dodáva sa vo forme prášku, ktorý sa pred podaním zmieša so sterilnou vodou.

Ak vám podajú viac Xenpozymu, ako majú

Ak máte podozrenie na zmenu oproti bežnej infúzii, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak vynecháte infúziu Xenpozymu

Je dôležité, aby ste infúziu dostávali každé 2 týždne. Infúzia sa považuje za vynechanú, ak sa nepodá do 3 dní od naplánovaného dátumu podania infúzie. V závislosti od počtu vynechaných dávok môže lekár opätovne začať liečbu nižšou dávkou.

Ak ste vynechali infúziu alebo nemôže prísť na naplánované podanie infúzie, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri podávaní lieku alebo do 24 hodín po podaní infúzie sa u pacientov pozorovali reakcie súvisiace s podaním infúzie (IARs).

Najzávažnejšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať náhle závažné alergické reakcie, vypuklú svrbivú vyrážku (žihľavku), vyrážku, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a nepravidelný tlkot srdca.

Ak sa u vás vyskytne IAR alebo alergická reakcia, musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi. Ak sa u vás vyskytne reakcia z podania infúzie, môžu vám podať ďalšie lieky na jej liečbu alebo na pomoc predchádzať výskytu reakcií v budúcnosti. Ak je reakcia na podanie infúzie závažná, lekár môže zastaviť podávanie infúzie Xenpozymu a začať s podávaním vhodnej lekárskej liečby.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- horúčka – zvýšená telesná teplota
- vypuklá svrbivá vyrážka (žihľavka)
- nevoľnosť
- vracanie

- bolesť brucha
- bolesti svalov
- svrbiaca koža
- zvýšené zápalové parametre pri vyšetrení krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- vyrážka (rôzne typy vyrážok niekedy spojené so svrbením)
- bolesť v hornej časti brucha
- únava
- nezvyčajné výsledky funkcie pečene pri vyšetrení krvi
- hnačka
- sčervenanie kože
- bolesť kĺbov
- bolesť chrbta
- zimnica
- ťažkosti s dýchaním
- nepríjemný pocit v bruchu
- bolesť kostí
- bolesť
- nízky krvný tlak
- silný tlkot srdca, ktorý môže byť rýchly alebo nepravidelný
- rýchly tlkot srdca
- bolesť pečene
- závažné alergické reakcie
- pocit veľkej horúčavy
- podráždenie hrdla a hlasiviek
- zovretie a opuch hrdla
- sipot
- rany na koži (ako sú tvrdé vyvýšené alebo červené ploché rany)
- náhly opuch pod kožou v miestach ako je tvár, hrdlo, ruky alebo nohy, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak opuch hrdla zablokuje dýchacie cesty
- bolesť žalúdka
- svrbíace a červené oči
- nepríjemný pocit v oku
- slabosť
- nezvyčajné výsledky zápalových parametrov pri vyšetrení krvi
- reakcie súvisiace s miestom zavedenia katétra zahŕňajúce bolesť, svrbenie alebo opuch.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xenpozyme

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Xenpozyme po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote od 2°C do 8°C.

Po zriadení sa odporúča liek okamžite použiť.

Ak sa nepoužije okamžite, rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až do 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

Po zriedení sa roztok môže uchovávať až do 24 hodín pri teplote 2 – 8°C, následne 12 hodín (vrátane času podávania infúzie) pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xenpozyme obsahuje

- Liečivo je olipudáza alfa. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg alebo 20 mg olipudázy alfa.
 - Ďalšie zložky sú
 - L-metionín
 - heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného
 - monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
 - sacharóza
- pozri časť 2 „Xenpozyme obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Xenpozyme a obsah balenia

Xenpozyme je prášok na infúzny koncentrát v injekčnej liekovke (4 alebo 20 mg/injekčná liekovka). Prášok je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

Po zmiešaní so sterilnou vodou je číry, bezfarebný roztok. Roztok sa pred podaním infúzie musí ďalej riediť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky a na internetovej stránke: www.xenpozyme.info.sanofi, alebo po zosnímaní QR kódu nižšie (nachádza sa aj na vonkajšej škatuľke) pomocou inteligentného telefónu.

<miesto pre umiestnenie QR kódu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava roztoku na podávanie

Prášok na infúzny koncentrát sa musí rekonštituovať sterilnou vodou na injekcie, zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne podávať vo forme intravenózne infúzie. Kroky rekonštitúcie a zriedenia sa musia kompletne vykonať za aseptických podmienok. Počas prípravy infúzneho roztoku sa v žiadnom čase nesmú používať pomôcky na filtráciu. Počas krokov rekonštitúcie a zriedenia predíd'te tvorbe peny

- 1) Stanovte počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu na základe individuálnej telesnej hmotnosti konkrétneho pacienta a predpísanej dávky.
Telesná hmotnosť pacienta (kg) $\times$ dávka (mg/kg) = dávka pre pacienta (v mg). Napríklad, pri použití 20 mg injekčnej liekovky, dávka pre pacienta (v mg) delená 20 mg/injekčná liekovka = počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu. Ak počet injekčných liekoviek obsahuje zvyšok, zaokrúhlite ho na najbližšie celé číslo.
- 2) Z chladničky vyberte požadovaný počet injekčných liekoviek a nechajte ich približne 20 až 30 minút zohriať na izbovú teplotu.
- 3) Každú injekčnú liekovku rekonštituujete vstreknutím:
1,1 ml sterilnej vody na injekcie do 4 mg injekčnej liekovky
5,1 ml sterilnej vody na injekcie do 20 mg injekčnej liekovky
pomocou techniky pomalého pridávania po kvapkách po vnútornej stene injekčnej liekovky.
- 4) Každú injekčnú liekovku opatrne nakloňte a otáčajte. Každá injekčná liekovka poskytne 4 mg/ml číreho, bezfarebného roztoku.
- 5) Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok v injekčných liekovkách na prítomnosť pevných častíc a zafarbenia. Roztok Xenpozymu má byť číry a bezfarebný. Nesmú sa použiť žiadne injekčné liekovky s nepriehľadnými časticami alebo zmenenou farbou.
- 6) Z príslušného počtu injekčných liekoviek odoberte objem rekonštituovaného roztoku zodpovedajúci predpísanej dávke a zried'te ho injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/kg (0,9 %) v injekčnej striekačke alebo infúznom vaku v závislosti od objemu infúzie (odporúčaný celkový objem infúzie na základe veku a/alebo telesnej hmotnosti pacienta, pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčané objemy infúzie

	Telesná hmotnosť ≥ 3 kg až < 10 kg	Telesná hmotnosť ≥ 10 kg až < 20 kg	Telesná hmotnosť ≥ 20 kg (pediatrickí pacienti < 18 rokov)	Dospelí pacienti (≥ 18 rokov)
Dávka (mg/kg)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Celkový objem infúzie (ml)
0,03	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	5	NA
0,1	Variabilný objem sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti.	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

- Variabilné konečné objemy infúzie na základe telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov (pozri tabuľku 1):

- Pripravte infúzny roztok 0,1 mg/ml pridaním 0,25 ml (1 mg) rekonštituovaného roztoku pripraveného v kroku 3) a 9,75 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do prázdnej 10 ml injekčnej striekačky.
 - Vypočítajte objem (ml) požadovaný na získanie dávky pre pacienta (mg).
Príklad: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$.
- Pokyny na zriedenie pre $5 \text{ ml} \leq \text{celkový objem} \leq 20 \text{ ml}$ pomocou injekčnej striekačky:
 - Pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku po vnútornej strane prázdnej injekčnej striekačky.
 - Na získanie požadovaného celkového objemu infúzie pomaly pridávajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), (predíd'te tvorbe peny v injekčnej striekačke).
 - Pokyny na zriedenie pre celkový objem $\geq 50 \text{ ml}$ pri použití infúzneho vaku:
 - Prázdny infúzny vak:
 - o Pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z kroku 3) do sterilného infúzneho vaku vhodnej veľkosti.
 - o Na získanie požadovaného celkového objemu infúzie pomaly pridajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (predíd'te tvorbe peny v infúznom vaku).
 - Naplnený infúzny vak:
 - o Z infúzneho vaku naplneného injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odoberte objem fyziologického roztoku, aby ste získali konečný objem, ako je uvedené v tabuľke 1.
 - o Pomaly pridajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku z kroku 3) do infúzneho vaku (predíd'te tvorbe peny v infúznom vaku).
- 7) Jemne pootáčajte injekčnú striekačku alebo infúzny vak, aby ste ich premiešali. Nepretrepávajte. Pretože ide o roztok bielkoviny, v ojedinelých prípadoch sa po zriedení môže objaviť slabá flokulácia (opisuje sa ako tenké priehľadné vlákna).
 - 8) Počas podávania sa zriedený roztok musí prefiltrovať cez prietokový filter s veľkosťou $0,2 \mu\text{m}$ s nízkou väzbou na bielkoviny.
 - 9) Po ukončení podávania infúzie sa má infúzna linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s rovnakou rýchlosťou podávania infúzie ako bola rýchlosť podávania poslednej časti infúzie.