

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține alfa olipudază* 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 0,60 mg.

Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține alfa olipudază* 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 3,02 mg.

După reconstituire, fiecare flacon conține alfa olipudază 4 mg per ml. Fiecare flacon trebuie diluat în continuare înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

*Alfa olipudaza este o sfinngomielinază acidă umană recombinantă și este produsă pe o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).
Pulbere liofilizată, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xenpozyme este indicat ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sфingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Xenpozyme trebuie monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Xenpozyme trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sфingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacții asociate perfuziei și/sau creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice.

Tratamentul cu Xenpozyme trebuie inițiat întotdeauna cu o schemă de creștere treptată a dozei (a se vedea mai jos), pentru a reduce la minimum riscul de reacții asociate perfuziei, inclusiv reacții de fază acută și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Toate instrucțiunile pentru schema terapeutică și administrare (vezi mai jos), cât și pentru preparare și manipulare (vezi pct. 6.6) trebuie respectate pentru a evita riscul de supradozaj (vezi pct. 4.9). Vă rugăm să rețineți că, pentru pacienții copii și adolescenți, schema de creștere a dozei diferă de cea pentru adulți. În plus față de schema de creștere a dozei, este necesar ca fiecare doză să fie administrată cu o viteză de perfuzare eșalonată (vezi Tabelele 3 și 4). Pentru dozele omise, vezi mai jos. Perfuzia la domiciliu pentru pacienți trebuie luată în considerare doar după faza de creștere a dozei.

Doza de Xenpozyme se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masă corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30 (vezi pct. pentru pacienții cu un IMC > 30).

Adulți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,1 mg/kg* pentru adulți (vezi și pct. „Doze omise” pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți

Pacienți adulți (≥ 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,1 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,3 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,6 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	1 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	2 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată de Xenpozyme este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Copii și adolescenți

Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,03 mg/kg* pentru pacienții copii și adolescenți, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:

Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți (0 până la 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	0,03 mg/kg*
A doua doză (Săptămâna 2)	0,1 mg/kg*
A treia doză (Săptămâna 4)	0,3 mg/kg*
A patra doză (Săptămâna 6)	0,3 mg/kg*
A cincea doză (Săptămâna 8)	0,6 mg/kg*
A șasea doză (Săptămâna 10)	0,6 mg/kg*
A șaptea doză (Săptămâna 12)	1 mg/kg*
A opta doză (Săptămâna 14)	2 mg/kg*
A noua doză (Săptămâna 16)	3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată de Xenpozyme este de 3 mg/kg* o dată la 2 săptămâni.

*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu $IMC \leq 30$. Pentru pacienții cu $IMC > 30$, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

Pacienți cu IMC > 30

La pacienții adulți, copii și adolescenți cu un indice de masă corporală (IMC) > 30, greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Xenpozyme este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creștere și întreținere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = $30 \times (\text{înălțimea reală în m})^2$

Exemplu:

Pentru un pacient cu:

IMC de 38

greutate corporală de 110 kg

cu o înălțime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doze omise

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză de Xenpozyme este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

În timpul fazei de creștere a dozei:

- Dacă se omite 1 perfuzie: trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluarea creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (Tabelul 2).
- Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.
- Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

În timpul fazei de întreținere:

- Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.
- Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.
- Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei (vezi pct. 4.4). Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea inițială și > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Xenpozyme poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creștere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Xenpozyme este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei (în cazul reacțiilor asociate perfuziei, vezi pct. 4.4). Viteza de perfuzare și durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 și Tabelul 4.

La determinarea vitezei de perfuzare în Tabelele 3 și 4, utilizați valoarea dozei din schema de creștere a dozei, care se găsește fie în Tabelul 1 (adulți), fie în Tabelul 2 (pacienți pediatrici).

Tabelul 3: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la pacienții adulți

Doză* (mg/kg)	Viteza de perfuzare Durata perfuziei				Durata aproximativă a perfuziei
	treapta 1	treapta 2	treapta 3	treapta 4	
0,1	20 ml/oră pentru 20 min	60 ml/oră pentru 15 min	NA	NA	35 min
0,3 până la 3	3,33 ml/oră pentru 20 min	10 ml/oră pentru 20 min	20 ml/oră pentru 20 min	33,33 ml/oră pentru 160 min	220 min

h: oră; min: minut; NA: Nu este cazul

*Valoarea dozei din schema de creștere a dozei din Tabelul 1

Tabelul 4: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la copii și adolescenți

Doză* (mg/kg)	Viteza de perfuzare Durata perfuziei				Durata aproximativă a perfuziei
	treapta 1	treapta 2	treapta 3	treapta 4	
0,03	0,1 mg/kg/oră pentru durata perfuziei	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/oră pentru 20 min	0,3 mg/kg/oră în continuare	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/oră pentru 20 min	0,3 mg/kg/oră pentru 20 min	0,6 mg/kg/oră în continuare	NA	60 min

0,6	0,1 mg/kg/oră pentru 20 min	0,3 mg/kg/oră pentru 20 min	0,6 mg/kg/oră pentru 20 min	1 mg/kg/oră în continuare	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: oră; min: minut; NA: Nu este cazul

*Valoarea dozei din schema de creștere a dozei din Tabelul 2

În timpul perfuziei trebuie monitorizate semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greață și vărsături, și alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcție de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită și se inițiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate și/sau anafilactice, tratamentul cu Xenpozyme trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.4).

La finalul perfuziei (odată ce seringă sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

Atunci când se administrează Xenpozyme, trebuie să fie disponibilă asistență medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgență. Dacă apar reacții anafilactice sau alte reacții acute, se va întrerupe imediat perfuzia cu Xenpozyme, se va iniția un tratament medical adecvat și se va solicita consultul unui medic. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

4.3 Contraindicații

Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Nu traversează prin bariera hemato-encefalică

Nu se așteaptă ca Xenpozyme să traverseze bariera hemato-encefalică sau să moduleze manifestările SNC ale bolii.

Reacții asociate perfuziei (RAP)

RAP au apărut la aproximativ 58% dintre pacienții tratați cu Xenpozyme în cadrul studiilor clinice. Aceste RAP au inclus reacții de hipersensibilitate și reacții de fază acută (vezi pct. 4.8). Cele mai frecvente RAP au fost cefaleea, urticaria, pirexia, greața și vărsăturile (vezi pct. 4.8). RAP au apărut, de obicei, între momentul administrării perfuziei și până la 24 de ore după încheierea perfuziei.

În timpul fazei de creștere a dozei, ca urmare a supradozajului, au apărut reacții adverse grave, inclusiv deces (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Hipersensibilitate/anafilaxie

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia, au fost raportate la pacienții tratați cu Xenpozyme (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, reacțiile de hipersensibilitate au apărut la 7 (17,5 %) pacienți adulți și 9 (45 %) pacienți copii și adolescenți, incluzând un pacient pediatric care a prezentat anafilaxie.

Abordare terapeutică

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul administrării perfuziei și pe o perioadă de timp adecvată după aceasta, pe baza opiniei clinice. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialele simptome de hipersensibilitate/anafilaxie și trebuie instruiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar simptome. Abordarea terapeutică a RAP trebuie să se bazeze pe severitatea semnelor și simptomelor și poate include întreruperea temporară a perfuziei cu Xenpozyme, scăderea vitezei de perfuzare și/sau tratament medical adecvat.

Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate sau anafilaxie, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Xenpozyme și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Pacientului care a prezentat anafilaxie în cadrul studiului clinic i s-a efectuat un tratament de desensibilizare personalizat care a permis pacientului să reia tratamentul pe termen lung cu Xenpozyme la doza de întreținere recomandată. Medicul prescriptor trebuie să evalueze riscurile și beneficiile readministrării Xenpozyme în urma anafilaxiei sau reacțiilor severe de hipersensibilitate. Dacă se ia în considerare readministrarea Xenpozyme după anafilaxie, medicul curant trebuie să contacteze reprezentantul local Sanofi pentru recomandări privind readministrarea. La asemenea pacienți, trebuie exercitată o prudență extremă, cu măsuri de resuscitare adecvate disponibile la readministrarea Xenpozyme.

Dacă apar RAP ușoare sau moderate, viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia oprită temporar, durata fiecărei trepte pentru o perfuzie individuală crescută și/sau doza de Xenpozyme redusă. Dacă un pacient necesită o reducere a dozei, creșterea din nou a dozei trebuie să urmeze creșterea dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Pacienții pot fi tratați anterior cu antihistaminice, antipiretice și/sau glucocorticoizi pentru prevenirea sau reducerea reacțiilor alergice.

Imunogenitate

Anticorpii antimedament (AAM) induși de tratament au fost raportați la pacienții adulți, copii și adolescenți în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). RAP și reacțiile de hipersensibilitate pot apărea independent de dezvoltarea AAM. Majoritatea RAP și reacțiilor de hipersensibilitate au fost ușoare sau moderate și au fost gestionate prin practici clinice standard.

Testarea IgE AAM poate fi luată în considerare la pacienții care au prezentat o reacție severă de hipersensibilitate la alfa olipudază.

În timp ce în cadrul studiilor clinice, nu s-a raportat nicio pierdere a eficacității, poate fi luată în considerare testarea IgG AAM în cazul pierderii răspunsului la tratament.

Creșteri tranzitorii ale transaminazelor

S-au raportat creșteri tranzitorii ale transaminazelor (ALT sau AST) în decurs de 24 până la 48 de ore de la administrarea perfuziilor în timpul fazei de creștere a dozei de Xenpozyme în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). La momentul următoarei perfuzii programate, aceste concentrații ridicate ale transaminazelor au revenit în general la concentrațiile observate înainte de administrarea perfuziei cu Xenpozyme.

Concentrațiile transaminazelor (ALT și AST) trebuie măsurate în decurs de 1 lună înainte de inițierea tratamentului cu Xenpozyme (vezi pct. 4.2). În timpul creșterii dozei sau la reluarea tratamentului după doze omise, concentrațiile transaminazelor trebuie obținute în decurs de 72 de ore înainte de următoarea perfuzie programată cu Xenpozyme. Dacă fie concentrația inițială, fie concentrația transaminazelor înainte de administrarea perfuziei este > de 2 ori decât LSN în timpul creșterii dozei, atunci trebuie efectuate măsurători suplimentare ale concentrațiilor transaminazelor în decurs de 72 de ore după încheierea perfuziei. Dacă concentrațiile transaminazelor înainte de administrarea perfuziei sunt crescute peste valorile inițiale și > de 2 ori decât LSN, doza de Xenpozyme poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creștere a transaminazelor (vezi pct. 4.2).

După atingerea dozei de întreținere recomandate, măsurarea transaminazelor poate fi efectuată ca parte a gestionării clinice de rutină a DSMA.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,60 mg per flacon de 4 mg sau 3,02 mg per flacon de 20 mg, echivalent cu 0,03% și respectiv 0,15 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult și ≤0,08% și respectiv ≤ 0,38 din doza zilnică maximă acceptabilă de sodiu pentru copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 16 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase. Deoarece alfa olipudaza este o proteină umană recombinantă, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase mediate de citocromul P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă sunt sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe toată durata tratamentului și timp de 14 zile după ultima doză dacă tratamentul cu Xenpozyme este întrerupt.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea alfa olipudazei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Xenpozyme nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care potențialele beneficii pentru mamă depășesc riscurile potențiale, inclusiv cele pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alfa olipudaza se excretă în laptele uman. Olipudaza alfa a fost detectată în laptele femelelor de șoarece care alăptează (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Xenpozyme având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om în ceea ce privește efectele alfa olipudazei asupra fertilității masculine și feminine. Datele provenite de la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece hipotensiunea arterială a fost raportată în studiile clinice, Xenpozyme poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave raportate la pacienții tratați cu Xenpozyme au fost un eveniment de extrasistole în contextul unui istoric de cardiomiopatie la 1 (2,5 %) pacient adult și reacție anafilactică, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, hipersensibilitate și creștere a concentrației de alanin aminotransferază, fiecare la 1 (5,0 %) pacient pediatric. Incidența RAP grave asociate hipersensibilității a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți comparativ cu adulții.

Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent au fost cefaleea (31,7%), febra (25%), urticaria (21,7%), greața (20%), vărsăturile (16,7%), durerea abdominală (15%), mialgia (11,7%), pruritul (10%) și creștere a proteinei C reactive (10%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Analiza cumulată din 4 studii clinice privind siguranța (un studiu privind tolerabilitatea la pacienți adulți, ASCEND, ASCEND-Peds și un studiu de extensie la pacienți adulți și pediatrici (copii și adolescenți)) a inclus un total de 60 de pacienți (40 pacienți adulți și 20 copii și adolescenți) tratați cu Xenpozyme în doze de până la 3 mg/kg o dată la 2 săptămâni.

Reacțiile adverse raportate în cadrul analizei cumulate a studiilor clinice sunt enumerate în Tabelul 5 în funcție de baza de date pe aparate, sisteme și organe, prezentate pe categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Reacții adverse la medicament la pacienții tratați cu Xenpozyme în cadrul analizei cumulate a studiilor clinice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		Anafilaxie și hipersensibilitate*

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări oculare		Hiperemie oculară, disconfort ocular, prurit ocular
Tulburări cardiace		Palpitații, tahicardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, bufeuri, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Edem faringian, umflare a faringelui, constricție a gâtului, wheezing, iritație a laringelui, dispnee, iritație a gâtului
Tulburări gastrointestinale	Greață, durere abdominală, vărsături	Diaree, durere la nivelul abdomenului superior, disconfort abdominal, durere gastrointestinală
Tulburări hepatobiliare		Durere hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, prurit	Angioedem, erupție fixă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie morbiliformă, papule, macule, eritem
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Durere osoasă, artralgie, durere de spate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Durere, frisoane, durere la nivelul cateterului, reacții la nivelul cateterului, prurit la locul de inserție a cateterului, umflare la locul de inserție a cateterului, oboseală, astenie
Investigații diagnostice	Creștere a proteinei C reactive	Creștere a alanin aminotransferazei, creștere a aspartat aminotransferazei, creștere a feritinei plasmatice, anomalii ale proteinei C reactive, creștere a temperaturii corpului

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuziei (RAP), inclusiv reacții de hipersensibilitate/anafilactice

RAP au fost raportate la 55% din pacienții adulți și la 65% din pacienții copii și adolescenți. Simptomele RAP raportate cel mai frecvent la pacienți adulți au fost cefaleea (22,5%), greața (15%), urticaria (12,5%), artralgie (10%), mialgia (10%), febra (10%), pruritul (7,5%), vărsăturile (7,5%) și durere abdominală (7,5%). Simptomele RAP raportate cel mai frecvent la pacienți copii și adolescenți au fost febra (40%), urticaria (35%), vărsăturile (30%), cefaleea (20%), greața (20%) și erupția cutanată tranzitorie (15%). RAP au apărut de obicei între momentul administrării perfuziei și 24 de ore după încheierea perfuziei.

RAP asociate hipersensibilității, inclusiv anafilaxia, au apărut la 26,7% pacienți, 17,5% pacienți adulți și 45% pacienți copii și adolescenți în studiile clinice. Simptomele RAP asociate hipersensibilității raportate cel mai frecvent au fost urticaria (20%), pruritul (6,7%), eritemul (6,7%) și erupția cutanată tranzitorie (5%).

Un pacient pediatric din cadrul studiilor clinice a prezentat o reacție anafilactică severă. De asemenea, independent de programul studiului clinic, un pacient în vârstă de 16 luni cu DSMA tip A tratat cu Xenpozyme a prezentat 2 reacții anafilactice. La ambii pacienți au fost detectați anticorpi Ig E anti-alfa olipudază.

La 2 pacienți adulți și la 3 pacienți copii și adolescenți, simptomele RAP au fost asociate cu modificări ale parametrilor de laborator (de exemplu, valorile proteinei C-reactive, ale feritinei) care indică o reacție de fază acută.

Creșteri ale transaminazelor

Creșteri tranzitorii ale transaminazelor (ALT sau AST) în decurs de 24 până la 48 de ore după administrarea perfuziei au apărut la unii pacienți tratați cu Xenpozyme în timpul fazei de creștere a dozei din studiile clinice. Aceste creșteri au revenit în general la valorile anterioare administrării perfuziei ale transaminazelor până la următoarea perfuzie programată.

În general, după 52 de săptămâni de tratament cu Xenpozyme, ALT mediu a scăzut cu 45,9%, iar AST mediu a scăzut cu 40,2%, comparativ cu valorile inițiale. La pacienții adulți, toți cei 16 pacienți cu o valoare ALT inițial crescută au avut o valoare a ALT în intervalul normal și 10 din 12 pacienți cu valoare a AST inițial crescută au avut o valoare a AST în intervalul normal.

Imunogenitate

În total, 16 din 40 (40%) pacienți adulți și 13 din 20 (65%) pacienți copii și adolescenți tratați cu Xenpozyme au dezvoltat anticorpi antimedament (AAM) induși de tratament. Perioada mediană până la seroconversie de la prima perfuzie cu Xenpozyme a fost de aproximativ 33 de săptămâni la adulți și de 10 săptămâni la copii și adolescenți. Majoritatea pacienților cu status AAM pozitiv (11 din 16 adulți și 8 din 13 copii și adolescenți) au avut un răspuns AAM scăzut (≤ 400) sau au revenit la AAM negativ. Patru din 16 pacienți adulți pozitivi pentru AAM și 5 din 13 pacienți copii și adolescenți pozitivi pentru AAM au avut anticorpi neutralizanți (AcN) care au inhibat activitatea alfa olipudazei. Șase pacienți au dezvoltat AcN la un moment dat și 3 pacienți au avut un răspuns intermitent. Un pacient pediatric a avut un răspuns AAM intensificat. Un pacient pediatric a prezentat o reacție anafilactică și a dezvoltat IgE AAM și IgG AAM cu un titru maxim de 1600.

Nu s-a observat niciun efect al AAM asupra farmacocineticii și eficacității Xenpozyme la pacienții adulți, copii și adolescenți. A existat un procent mai mare de pacienți cu RAP induse de tratament (inclusiv reacții de hipersensibilitate) la pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament comparativ cu cei care nu au dezvoltat (75,9% față de 41,9%).

Copii și adolescenți

Cu excepția unei incidențe mai mari a RAP cu hipersensibilitate la copii și adolescenți în comparație cu adulții, profilul de siguranță al Xenpozyme la copii și adolescenți a fost similar.

Utilizare pe termen lung

În general, tiparul reacțiilor adverse observate la pacienții adulți, copii și adolescenți la utilizarea pe termen lung a fost similar cu cel observat în primul an de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu Xenpozyme la copii și adolescenți în timpul fazei de creștere a dozei. Unii dintre acești pacienți au prezentat reacții adverse grave în decurs de 24 de ore de la inițierea tratamentului, inclusiv deces. Principalele constatări clinice au inclus insuficiență respiratorie, hipotensiune arterială, creșteri semnificative ale valorilor testelor funcției hepatice și sângerare gastrointestinală.

Nu există antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu Xenpozyme. În caz de supradozaj, perfuzia trebuie oprită imediat, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, într-un mediu spitalicesc, pentru dezvoltarea RAP, inclusiv a reacțiilor de fază acută. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, Enzime, codul ATC: A16AB25

Mecanism de acțiune

Alfa olipudaza este o sfingomielinază acidă umană recombinantă care reduce acumularea de sfingomielină (SM) în organele pacienților cu deficit de sfingomielinază acidă (DSMA).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Xenpozyme a fost evaluată în 3 studii clinice (studiul ASCEND la pacienți adulți, studiul ASCEND-Peds la pacienți copii și adolescenți și un studiu de extensie la pacienți adulți, copii și adolescenți) care au implicat un total de 61 de pacienți cu DSMA.

Studiul clinic la pacienții adulți:

Studiul ASCEND este un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II/III, cu doze repetate, efectuat la pacienți adulți cu DSMA (de tip A/B și B). Un total de 36 de pacienți au fost împărțiți în proporție de 1:1 pentru a li se administra fie Xenpozyme, fie placebo. Tratamentul a fost administrat în ambele grupuri sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni. Pacienților cărora li s-a administrat Xenpozyme le-a fost crescută treptat doza de la 0,1 mg/kg la o doză țintă de 3 mg/kg. Studiul a fost împărțit în 2 perioade consecutive: o perioadă de analiză primară (PAP) controlată cu placebo, în regim dublu-orb, randomizată, care a durat până în săptămâna 52, urmată de o perioadă de tratament de extensie (PTE) timp de până la 4 ani. Pacienții repartizați în brațul cu placebo în PAP au trecut la tratamentul activ în PTE pentru a atinge doza țintă de 3 mg/kg, în timp ce pacienții din brațul inițial cu Xenpozyme au continuat tratamentul.

Pacienții înrolați în studiu au avut o capacitate de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DPco) $\leq 70\%$ din valoarea normală prezisă, un volum splenic ≥ 6 multipli de normal (MN) măsurat prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) și scoruri ≥ 5 la scorul asociat splenomegaliei (SAS). În general, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacientului a fost de 30 de ani (interval: 18-66 ani). Vârsta medie (deviație standard, DS) la diagnosticul de DSMA a fost de 18 (18,4) ani. La momentul inițial,

manifestările neurologice au fost observate la 9 din 36 de pacienți adulți (25%) în concordanță cu un diagnostic clinic de DSMA de tip A/B. Restul de 27 de pacienți au avut un diagnostic clinic compatibil cu DSMA de tip B.

Acest studiu a inclus 2 criterii finale de evaluare primare separate privind eficacitatea: modificarea procentuală a DPco (în % din valoarea normală) și a volumului splenic (în MN), măsurat prin RMN, de la momentul inițial până în săptămâna 52. Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus modificarea procentuală a volumului hepatic (în MN) și a numărului de trombocite de la momentul inițial până în săptămâna 52. Au fost evaluați, de asemenea, parametrii farmacodinamici (valorile ceramidei și liso-sfingomielinei [o formă deacilată a SM]).

Au fost observate ameliorări ale modificării procentuale medii a DPco % prezis ($p=0,0004$) și a volumului splenic ($p<0,0001$), precum și a volumului hepatic mediu ($p<0,0001$) și a numărului de trombocite ($p=0,0185$) în grupul de tratament cu Xenpozyme, în comparație cu grupul cu placebo, în timpul perioadei de analiză primară cu durata de 52 de săptămâni. O îmbunătățire semnificativă a modificării procentuale medii a DPco % prezis, a volumului splenic, a volumului hepatic și a numărului de trombocite a fost observată la săptămâna 26 a tratamentului, prima evaluare a criteriului final de evaluare post-doză.

Rezultatele din PAP la săptămâna 52 sunt detaliate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Valorile medii (DS) pentru criteriile finale de evaluare a eficacității la momentul inițial și modificarea procentuală medie (ES) prin metoda celor mai mici pătrate (LS) de la momentul inițial până în săptămâna 52

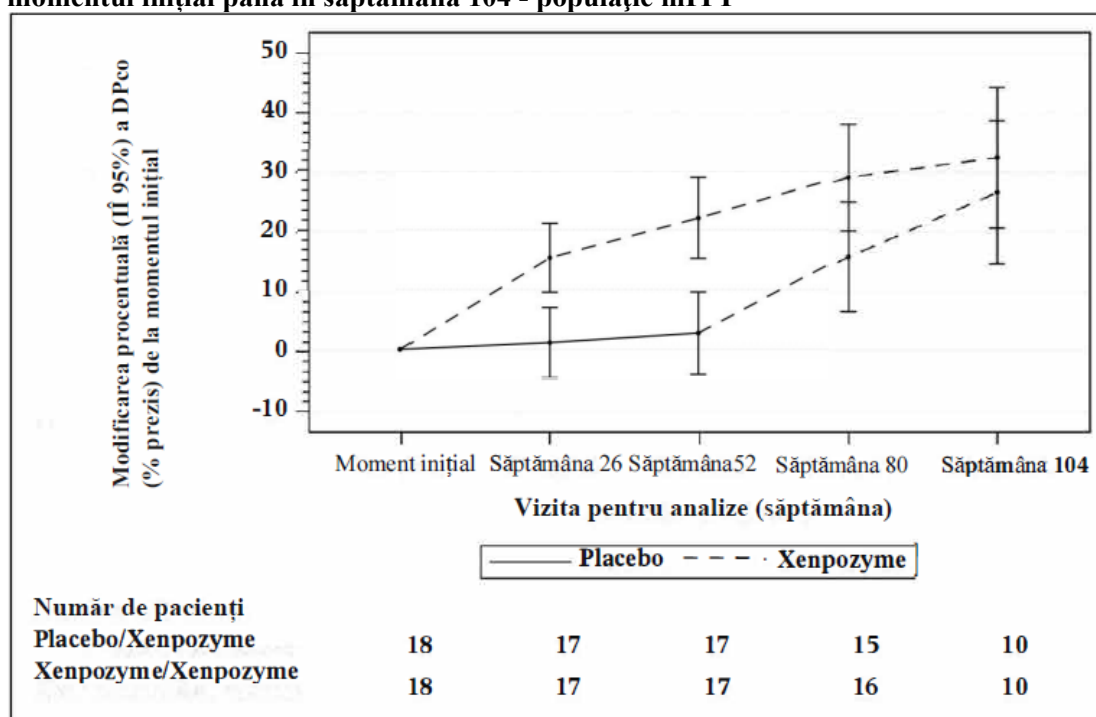
	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Diferență [ÎI 95%]	Valoarea p*
Criterii finale de evaluare primare				
DPco % prezis mediu la momentul inițial	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Modificarea procentuală a DPco % prezis de la momentul inițial la săptămâna 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Volum splenic mediu (MN) la momentul inițial	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Modificarea procentuală a volumului splenic de la momentul inițial la săptămâna 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
Criterii finale de evaluare secundare				
Volum hepatic mediu (MN) la momentul inițial	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Modificarea procentuală a volumului hepatic de la momentul inițial la săptămâna 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Volum trombocitar mediu ($10^9/L$) la momentul inițial	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Modificarea procentuală a numărului de trombocite de la momentul inițial la săptămâna 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Semnificativ statistic după ajustarea multiplicității

În plus, lizo-sfingomielina, care este substanțial crescută în plasma pacienților cu DSMA, a scăzut semnificativ, reflectând reducerea conținutului de sfingomielină în țesut. Modificarea procentuală medie LS de la momentul inițial până în săptămâna 52 (SE) a nivelului de lizo-sfingomielină plasmatică pre-perfuzie a fost de 77,7 % (3,9) în grupul tratat cu Xenpozyme, comparativ cu 5,0% (4,2) în grupul placebo. Conținutul de sfingomielină hepatică, evaluat prin histopatologie, a scăzut cu 92,0% (SE: 8,1) față de momentul inițial până în săptămâna 52 în grupul de tratament cu Xenpozyme (comparativ cu +10,3% (SE: 7,8) în grupul cu placebo).

Șaptesprezece din 18 pacienți cărora li s-a administrat anterior placebo și 18 din 18 pacienți tratați anterior cu Xenpozyme timp de 52 de săptămâni (PAP) au început sau, respectiv au continuat tratamentul cu Xenpozyme timp de până la 4 ani. Efectele susținute ale Xenpozyme asupra criteriilor finale de evaluare a eficacității până în săptămâna 104 sunt prezentate în Figurile 1 și 2 și în Tabelul 7.

Figura 1: Diagrama mediilor LS (Î 95%) ale modificării procentuale a DPco (% prezis) de la momentul inițial până în săptămâna 104 - populație mITT

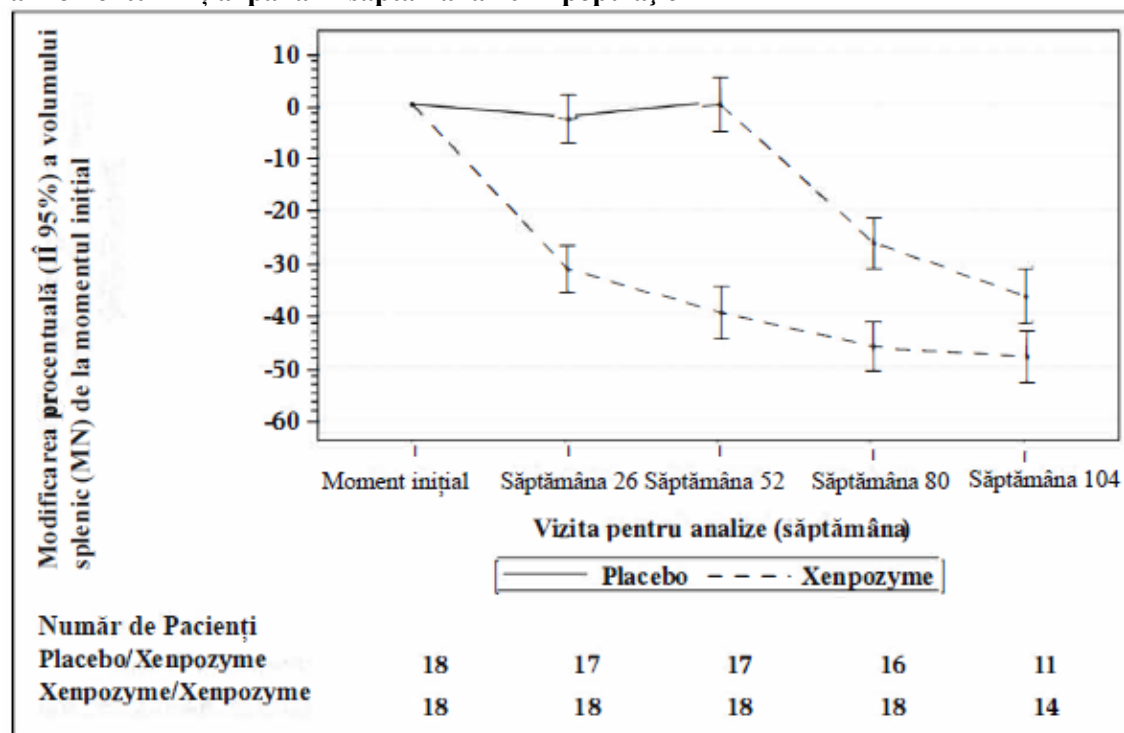


Axele verticale reprezintă Î 95% pentru mediile LS.

Mediile LS și Î 95% se bazează pe un model mixt pentru abordarea măsurătorilor repetate, utilizând date până în săptămâna 104.

Pacienților din grupul placebo/Xenpozyme li s-a administrat placebo până în săptămâna 52 și au trecut ulterior la Xenpozyme.

Figura 2: Diagrama mediilor LS (Î 95%) ale modificării procentuale a volumului splenic (MN) de la momentul inițial până în săptămâna 104 - populație mITT



Axele verticale reprezintă Î 95% pentru mediile LS.

Mediile LS și Î 95% se bazează pe un model mixt pentru abordarea măsurătorilor repetate, utilizând date până în săptămâna 104.

Pacienților din grupul placebo/Xenpozyme li s-a administrat placebo până în săptămâna 52 și au trecut ulterior la Xenpozyme.

Tabelul 7: Modificarea procentuală medie LS (ES) de la momentul inițial până în săptămâna 104 pentru volumul hepatic (MN) și numărul de trombocite ($10^9/l$) la pacienții tratați cu Xenpozyme timp de 104 săptămâni

	Grupul de tratament anterior cu alfa olipudază	
	săptămâna 52 (debutul PTE)	săptămâna 104
N	17	14
Modificare procentuală a volumului hepatic (DS)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Modificare procentuală a numărului de trombocite (DS)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: număr de pacienți

Studiul de extensie la pacienți adulți:

Cinci pacienți adulți care au participat la un studiu deschis cu doză crescută progresiv, efectuat la pacienți cu DSMA au continuat tratamentul într-un studiu de extensie în regim deschis și li s-a administrat Xenpozyme timp de până la > 7 ani.

Pe parcursul studiului, s-au observat la adulți ameliorări susținute ale DPco % prezis, volumului splenic și hepatic și ale numărului de trombocite, comparativ cu momentul inițial (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Modificarea procentuală medie (DS) față de valorile inițiale până în luna 78 a parametrilor de eficacitate

	Luna 78 (N=5)
Modificarea procentuală a % DPco prezis (DS)	55,3% (48,1)
Modificarea procentuală a volumului splenic (DS)	-59,5% (4,7)
Modificarea procentuală a volumului hepatic (DS)	-43,7% (16,7)
Modificarea procentuală a numărului de trombocite (DS)	38,5% (14,7)

N: număr de pacienți

Copii și adolescenți

Studiul ASCEND-Peds (studiul clinic de fază 1/2) este un studiu multicentric, deschis, cu doză repetată, de evaluare a siguranței și tolerabilității Xenpozyme administrat timp de 64 de săptămâni la pacienți copii și adolescenți cu vârsta <18 ani cu DSMA (de tip A/B și B). În plus, criteriile finale de evaluare exploratorii privind eficacitatea legate de organomegalie, funcțiile pulmonare și hepatice și creșterea liniară au fost evaluate în săptămâna 52.

Unui total de 20 de pacienți (4 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, 9 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și 7 sugari/copii cu vârsta < 6 ani) s-a crescut treptat doza de Xenpozyme printr-o schemă de creștere a dozei de la 0,03 mg/kg la o doză țintă de 3 mg/kg. Tratamentul a fost administrat sub formă de perfuzie i.v. o dată la 2 săptămâni, timp de până la 64 de săptămâni.

Pacienții înrolați în studiu au avut un volum splenic ≥ 5 MN măsurat prin RMN. Pacienții au fost distribuiți din toate categoriile de vârstă, cuprinsă între 1,5 și 17,5 ani, ambele sexe fiind reprezentate în mod egal. Vârsta medie (DS) la punerea diagnosticului de DSMA a fost de 2,5 (2,5) ani. La momentul inițial, manifestările neurologice au fost observate la 8 din 20 de pacienți copii și adolescenți (40%) în concordanță cu un diagnostic clinic de DSMA de tip A/B. Restul de 12 pacienți au avut un diagnostic clinic compatibil cu DSMA de tip B.

Tratamentul cu Xenpozyme a dus la ameliorări ale modificării procentuale medii a DPco % prezis, a volumului splenic și hepatic, a numărului de trombocite și a progresiei creșterii liniare (măsurate pe baza scorurilor Z de înălțime) în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9: Modificarea procentuală medie LS (ES) sau modificarea medie (DS) de la momentul inițial până în săptămâna 52 (toată cohorta de vârstă) a parametrilor de eficacitate

	Valoarea la momentul inițial (n=20)	Săptămâna 52 (n=20)
DPco % prezis mediu (DS) Modificarea procentuală a DPco % prezis* ÎI 95%	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Volum splenic mediu (MN) (DS) Modificarea procentuală a volumului splenic (în MN) ÎI 95%	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Volum hepatic mediu (MN) (DS) Modificarea procentuală a volumului hepatic (în MN) ÎI 95%	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Numărul mediu de trombocite ($10^9/l$) (DS) Modificarea procentuală a numărului de trombocite ÎI 95%	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Scorurile Z medii pentru înălțime (DS) Modificări ale scorurilor Z pentru înălțime* ÎI 95%	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38;0,73)

*DPco a fost evaluat la 9 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 5 ani, care au putut efectua testul, modificarea scorului Z pentru înălțime a fost evaluată la 19 pacienți copii și adolescenți.

În plus, valorile medii LS ale ceramidei plasmatică și ale lizo-sfingomielinei înainte de administrarea perfuziei au fost reduse cu 57% (ES: 5,1) și respectiv 87,2% (ES: 1,3) comparativ cu momentul inițial, după 52 de săptămâni de tratament.

Efectele Xenpozyme asupra volumelor splenic și hepatic, numărului de trombocite și scorurilor Z pentru înălțime au fost observate la toate cohortele de vârstă pediatrică incluse în studiu.

Studiu de extensie la pacienți copii și adolescenți

Douăzeci de pacienți copii și adolescenți care au participat la studiul ASCEND-Peds au continuat tratamentul într-un studiu de extensie în regim deschis și li s-a administrat Xenpozyme timp de până la > 5 ani.

S-au observat ameliorări susținute ale parametrilor de eficacitate (procentul DPco prezis, volumul splenic și hepatic, numărul de trombocite, scorurile Z pentru înălțime și vârsta osoasă) la pacienții copii și adolescenți pe parcursul studiului până în luna 48 (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10: Modificarea procentuală medie sau modificarea medie (DS) de la momentul inițial până în luna 48 (toată cohorta de vârstă) a parametrilor de eficacitate

	Luna 48
N	5
Modificare procentuală a DPco % prezis (DS)	60,3 (58,5)
N	7
Modificare procentuală a volumului splenic (DS)	-69,1 (4,1)
N	7
Modificare procentuală a volumului hepatic (DS)	-55,4 (11,0)
N	5
Modificare procentuală a numărului de trombocite (DS)	35,8 (42,4)
N	5
Modificarea scorurilor Z pentru înălțime (DS)	2,3 (0,8)
N	7
Modificarea vârstei osoase (luni) (DS)	18,5 (19,0)

N: număr de pacienți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xenpozyme la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul Deficitului de Sfingomielinază Acidă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) alfa olipudazei a fost evaluată la 49 de pacienți adulți cu DSMA din toate studiile clinice, cărora li s-au administrat una sau mai multe doze. La doza de 3 mg/kg administrată o dată la 2 săptămâni, concentrația maximă medie (coeficientul procentual de variație, CV%) C_{max} și aria de sub curba concentrație-timp pe un interval de dozare ($ASC_{0-\tau}$) la starea de echilibru au fost de 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17%) și, respectiv, 607 $\mu\text{g.h/ml}$ (20%).

Absorbție

Deoarece Xenpozyme este administrat intravenos, nu există absorbție.

Distribuție

Volumul mediu estimat (CV%) de distribuție al alfa olipudazei este de 13,1 l (18%).

Metabolizare

Alfa olipudaza este o enzimă umană recombinantă și se așteaptă a fi eliminată prin degradare proteolitică în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

Eliminarea medie (CV%) a alfa olipudazei este de 0,331 l/h (22%). Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a variat între 31,9 și 37,6 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Alfa olipudaza a prezentat o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de la 0,03 până la 3 mg/kg. În urma unei scheme de creștere a dozei de la 0,1 la doza de întreținere de 3 mg/kg administrată o dată la 2 săptămâni, a existat o acumulare minimă în concentrațiile plasmatice de alfa olipudază.

Grupe speciale de pacienți

Nu au existat diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica alfa olipudazei în funcție de sex.

Analiza farmacocinetică populațională a indicat că expunerea la pacienții de rasă asiatică (n=2) și la pacienți aparținând altor rase (n=2) s-a încadrat în intervalele de expunere observate la pacienții de rasă caucaziană.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Analiza farmacocinetică populațională nu a indicat o diferență în ceea ce privește expunerea la vârstnici (numai 2 pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani au fost incluși în studiile clinice cu Xenpozyme).

Copii și adolescenți

FC alfa olipudazei a fost evaluată la 20 de pacienți copii și adolescenți, care au inclus 4 pacienți adolescenți, 9 pacienți copii și 7 pacienți copii/sugari (Tabelul 8). Expunerea la alfa olipudază a fost mai scăzută la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu cea la pacienții adulți. Totuși, aceste diferențe nu au fost considerate relevante clinic.

Tabelul 11: Media (CV%) parametrilor de FC ai alfa olipudazei după administrarea a 3 mg/kg o dată la 2 săptămâni la pacienții adolescenți, copii și copii/sugari cu DSMA

Grupa de vârstă	Vârstă (ani)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$\text{ASC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
Adolescenți (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Copii (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Copii/Sugari (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Statisticile descriptive reprezintă estimările post-hoc ale expunerilor la starea de echilibru utilizând analiza FC populațională.

$\text{ASC}_{0-\tau}$: aria de sub curba concentrație-timp pe un interval de dozare; $C_{\max}$: concentrația plasmatică maximă; n: numărul total de pacienți.

Insuficiență hepatică

Alfa olipudaza este o proteină recombinantă și se așteaptă a fi eliminată prin degradare proteolitică. Prin urmare, nu se așteaptă ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica alfa olipudazei.

Insuficiență renală

Patru pacienți (11,1%) cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq \text{clearance-ul creatininei} < 90 \text{ ml/minut}$) au fost incluși în studiul ASCEND. Nu au existat diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica alfa olipudazei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu se cunoaște impactul insuficienței renale moderate până la severe asupra farmacocineticii alfa olipudazei. Nu se

așteaptă ca alfa olipudaza să fie eliminată prin excreție renală. Prin urmare, nu se așteaptă ca insuficiența renală să afecteze farmacocinetica alfa olipudazei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și toxicitatea după doze repetate efectuate la animale sălbatice (șoarece, șobolan, iepure, câine și maimuță) la doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO). Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului mutagen și carcinogen al alfa olipudazei.

La șoarecii knockout pentru sfingomielinaza acidă (ASMKO) (un model de boală pentru DSMA), mortalitatea a fost observată în urma administrării unei doze unice de alfa olipudază $\geq 3,3$ ori mai mare decât DMRO sub formă de injecție intravenoasă în bolus. Cu toate acestea, studiile cu doze repetate arată că administrarea de alfa olipudază prin intermediul unei scheme de creștere a dozei, nu a dus la mortalitate asociată compusului și a redus severitatea altor constatări în ceea ce privește toxicitatea până la cea mai mare doză testată, de 10 ori mai mare decât DMRO.

O incidență crescută a exencefaliei a fost observată când șoarecii gestați au fost tratați zilnic cu alfa olipudază la expuneri mai reduse decât expunerea umană la doza și frecvența terapeutică de întreținere recomandate. Această incidență a fost puțin mai mare decât datele istorice de control. Relevanța acestei observații pentru oameni este necunoscută. Administrarea zilnică intravenoasă a alfa olipudazei la iepuri gestați nu a dus la malformații fetale sau variații la expuneri semnificativ mai mari decât expunerea umană la doza și frecvența terapeutică de întreținere recomandate.

La femelele de șoarece cărora li s-a administrat olipudază alfa 3 mg/kg în ziua 7 postpartum, olipudaza alfa a fost detectată în lapte la 2 zile după administrare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-metionină
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Zaharoză

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise:

60 de luni.

Medicament reconstituit

După reconstituirea cu apă sterilă pentru preparate injectabile, s-a demonstrat stabilitate chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării timp de până la 24 de ore la 2-8°C sau 6 ore la temperatura camerei (până la 25°C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat pentru diluare, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de diluare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C - 8°C.

Medicament diluat

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată între 0,1 mg/ml și 3,5 mg/ml timp de 24 de ore la 2-8°C și până la 12 ore (inclusiv timpul de perfuzare) atunci când este păstrat la temperatura camerei (până la 25°C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat după diluare, timpii și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C până la °C, urmate de 12 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (până la 25°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (sticlă de tip I) de 5 ml cu dop liofilizat elastomeric clorobutilic siliconizat și un sigiliu din aluminiu cu capac detașabil din plastic.

Fiecare ambalaj conține 1, 5 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (sticlă de tip I) de 20 ml cu dop liofilizat elastomeric clorobutilic siliconizat și un sigiliu din aluminiu cu capac detașabil din plastic.

Fiecare ambalaj conține 1, 5, 10 sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele sunt de unică folosință.

Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

Prepararea soluției de administrat

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă sterilă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrată prin perfuzie intravenoasă.

Etapele de reconstituire și diluare trebuie realizate în condiții aseptice. Dispozitivele de filtrare nu trebuie utilizate în niciun moment în timpul preparării soluției perfuzabile. Se va evita formarea de spumă în timpul etapelor de reconstituire și diluare.

- 1) Se va determina numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza greutății fiecărui pacient și a dozei prescrise.
Greutatea pacientului (kg) $\times$ doza (mg/kg) = doza pacientului (în mg). De exemplu, când se utilizează flaconul de 20 mg, doza pacientului (în mg) împărțită la 20 mg/flacon = numărul de flacoane de reconstituit. Dacă numărul de flacoane include o fracțiune, se va rotunji până la următorul număr întreg.
- 2) Se va scoate numărul necesar de flacoane din frigider și se vor pune deoparte timp de aproximativ 20 până la 30 de minute pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei.
- 3) Se va reconstitui fiecare flacon injectând:
1,1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 4 mg
5,1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 20 mg, utilizând o tehnică de adăugare prin picurare lentă, pe peretele intern al flaconului.
- 4) Se va înclina și roti ușor fiecare flacon. Fiecare flacon va furniza 4 mg/ml de soluție limpede, incoloră.
- 5) Se va inspecta vizual soluția reconstituită din flacoane pentru a observa dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Soluția de Xenpozyme trebuie să fie limpede și incoloră. Nu trebuie utilizat niciun flacon care prezintă particule opace sau modificări de culoare.
- 6) Se va extrage volumul de soluție reconstituită, corespunzător dozei prescrise din numărul corespunzător de flacoane și se va dilua cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), într-o seringă sau pungă de perfuzie, în funcție de volumul de perfuzat (vezi Tabelul 12 pentru volumul total recomandat al perfuziei, în funcție de vârsta și/sau greutatea pacienților).

Tabelul 12: Volumele de perfuzare recomandate

	Greutate corporală ≥ 3 kg până la <10 kg	Greutate corporală ≥ 10 până la <20 kg	Greutate corporală ≥ 20 kg (copii și adolescenți <18 ani)	Pacienți adulți (≥ 18 ani)
Doză (mg/kg)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)
0,03	Volumul variabil va varia în funcție de greutatea corporală	Volumul variabil va varia în funcție de greutatea corporală	5	NA
0,1	Volumul variabil va varia în funcție de greutatea corporală	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

- Pentru volume finale variabile de perfuzat în funcție de greutatea corporală la pacienții copii și adolescenți (vezi Tabelul 12):
 - Se prepară o soluție perfuzabilă de 0,1 mg/ml, adăugând 0,25 ml (1 mg) de soluție reconstituită preparată la pasul 3) și 9,75 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o seringă goală de 10 ml.
 - Se calculează volumul (ml) necesar pentru a obține doza pacientului (mg).
Exemplu: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Instrucțiuni de diluare pentru $5 \text{ ml} \leq \text{volum total} \leq 20 \text{ ml}$ folosind o seringă:
 - Se injectează volumul necesar de soluție reconstituită lent, pe peretele interior al seringii goale.
 - Se adăugă încet cantitatea suficientă de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține volumul total necesar al perfuziei (se va evita formarea spumei în seringă).
- Instrucțiuni de diluare pentru un volum total $\geq 50 \text{ ml}$ folosind o pungă de perfuzie:
 - Se golește punga de perfuzie:
 - Se injectează lent volumul necesar de soluție reconstituită de la pasul 3) în punga de perfuzie sterilă de dimensiuni corespunzătoare.
 - Se adăugă încet cantitatea suficientă de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%) pentru a obține volumul total necesar al perfuziei (se va evita formarea de spumă în pungă).
 - Pungă de perfuzie preumplută:
 - Se extrage din punga de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) volumul de soluție salină normală pentru a obține un volum final conform specificațiilor din Tabelul 12.
 - Se adăugă încet volumul necesar de soluție reconstituită la etapa 3) în punga de perfuzie (se va evita formarea de spumă în pungă).

7) Se răstoarnă ușor seringă sau punga de perfuzie pentru a amesteca. Nu se agită. Deoarece aceasta este o soluție proteică, ocazional după diluare apare o ușoară floclare (descrișă ca fibre translucente subțiri).

8) Soluția diluată trebuie administrată prin intermediul unei linii de perfuzie cu filtru de $0,2 \mu\text{m}$, cu afinitate redusă pentru proteine.

9) După finalizarea perfuziei, linia de perfuzare trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), folosind aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a administrării perfuziei.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Genzyme Ireland Limited
Parcul Industrial IDA
Vechiul drum Kilmeaden
Waterford
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Xenpozyme în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuție și oricărui altor aspecte ale programului.

Programul educațional are scopul de a reduce la minimum problemele specifice privind siguranța.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care Xenpozyme este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății (HCP) și pacienții/persoanele care îi au în îngrijire care se așteaptă să prescrie, să elibereze, să utilizeze Xenpozyme au acces la/le este furnizat următorul mesaj educațional pentru diseminarea prin intermediul organismelor profesionale:

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS)
- Materiale educaționale pentru pacient/persoanele care îl au în îngrijire

1. Materiale educaționale pentru PDS:

1.1. Ghidul PDS pentru cadrele medicale care administrează perfuziile la domiciliu, inclusiv asistenți medicali:

Ghidul pentru PDS include următoarele elemente cheie:

- Pe prima pagină, informații de contact ale medicului/centrului curant/prescriptor, care pot fi contactați în orice moment
- Memento pentru a citi rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de inițierea tratamentului.
- Pentru a asigura conștientizarea riscului de imunogenitate, monitorizarea și abordarea terapeutică a acestuia, ghidul include următoarele:
 - Cerințele conform cărora PDS/asistenții medicali care administrează perfuziile la domiciliu trebuie instruiți cu privire la măsurile de urgență și trebuie să aibă pregătite echipamente de resuscitare înainte de inițierea îngrijirii.
 - Informații privind semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), reacțiilor severe de hipersensibilitate sau anafilaxiei și acțiunile recomandate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse la medicament (RAM) dacă acestea apar.
 - Atenționare să fie administrate numai dozele de întreținere (mg/kg) așa cum au fost prescrise de către medicul curant/prescriptor.
- Instrucțiuni pentru a contacta medicul care a prescris tratamentul/medicul curant dacă pacientul a prezentat semne/simptome de RAP, reacții de hipersensibilitate, anafilaxie sau dacă una sau mai multe perfuzii ale pacientului au fost omise sau amânate.
- Evaluarea medicală a pacientului înainte de administrarea perfuziei la domiciliu.
- Cerințele și organizarea administrării perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamentul, tratamentele anterioare administrării perfuziei și tratamentele de urgență.
- Detalii și instrucțiuni privind pregătirea, reconstituirea, diluarea și administrarea medicamentului, pentru a preveni riscul erorilor de medicație.
- Un model de calcul pentru a pregăti soluția perfuzabilă pe baza dozei de întreținere prescrise și a greutatei corporale a pacientului, cu instrucțiuni pentru a înregistra calculul și data perfuziei.
- Modelul de calcul poate fi folosit ca bază pentru înregistrarea detaliilor perfuziei în fișa medicală a pacientului.

- Un memento dacă sunt necesare comenzi suplimentare.

2. Materiale educaționale pentru pacient:

2.1 Cardul Pacientului pentru pacienți/ persoanele care îi au în îngrijire:

Cardul pacientului include următoarele elemente cheie:

- Instrucțiuni pentru pacienți/îngrijitori de a solicita asistență medicală de urgență în cazul în care orice semne și simptome de RAP, hipersensibilitate severă sau anafilaxie enumerate în card apar sau se agravează în timpul perfuziei și după aceasta și de a raporta evenimentul medicului curant/prescriptor.
- Informații de contact ale medicului/centrului curant/prescriptor, care pot fi contactați în orice moment.
- Un memento pentru femeile cu potențial fertil (FPF) de a discuta despre necesitatea măsurilor contraceptive eficiente cu medicul prescriptor/curant în timpul tratamentului și timp de 14 zile după ultima doză, dacă tratamentul cu Xenpozyme este întrerupt.
- Un memento pentru femeile cu potențial fertil (FPF) de a contacta medicul prescriptor/curant, dacă bănuiesc că ar putea fi gravide sau planifică o sarcină.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
alfa olipudază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alfa olipudază 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:
L-metionină
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Zaharoză
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
5 flacoane
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

Pentru mai multe informații, scanați codul QR sau vizitați www.xenpozyme.info.sanofi

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1659/005 1 flacon
EU/1/22/1659/006 5 flacoane
EU/1/22/1659/007 10 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.>

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL
--

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE
--

PC
SN:
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETA FLACONULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat
alfa olipudază

Utilizare IV după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4 SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi B.V.-NL

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
alfa olipudază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alfa olipudază 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și:

L-metionină

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat

Fosfat de sodiu monobazic monohidrat

Zaharoză

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5 flacoane

10 flacoane

25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

Pentru mai multe informații, scanați codul QR sau vizitați www.xenpozyme.info.sanofi

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/01/22/1659/001 1 flacon
EU/01/22/1659/002 5 flacoane
EU/01/22/1659/003 10 flacoane
EU/01/22/1659/004 25 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.>

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN:
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

ETICHETA FLACONULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat
alfa olipudază
Utilizare IV după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4 SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi B.V.-NL

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xenpozyme 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Xenpozyme 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă olipudază alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xenpozyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xenpozyme
3. Cum se administrează Xenpozyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xenpozyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xenpozyme și pentru ce se utilizează

Ce este Xenpozyme

Xenpozyme conține o enzimă numită alfa olipudază.

Pentru ce se utilizează Xenpozyme

Xenpozyme este utilizat pentru tratamentul unei tulburări moștenite numită deficit de sfinngomielinază acidă (DSMA). Se utilizează la copii, adolescenți și adulți cu DSMA tip A/B sau tip B pentru a trata semnele și simptomele DSMA care nu includ manifestări la nivelul creierului.

Cum funcționează Xenpozyme

Pacienților cu DSMA le lipsește o versiune funcțională a enzimei sfinngomielinaza acidă. Aceasta duce la acumularea unei substanțe numite sfinngomielină, care deteriorează organe precum splina, ficatul, inima, plămânii și sângele. Alfa olipudaza acționează în același mod ca enzima naturală și astfel acționează ca un înlocuitor, reducând acumularea de sfinngomielină în organe și tratând semnele și simptomele.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xenpozyme

Nu trebuie să vi se administreze Xenpozyme

- Dacă ați prezentat reacții alergice (anafilactice) care pun viața în pericol la alfa olipudază (vezi secțiunea „Atenționări și precauții” de mai jos) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Este posibil să aveți reacții adverse numite reacții asociate perfuziei (RAP) care pot fi cauzate de administrarea perfuziei (picurare) cu medicament. Acestea pot apărea în timp ce vi se administrează Xenpozyme sau în decurs de 24 de ore după administrarea perfuziei.

Acestea pot include reacții alergice (vezi pct. 4) și simptome cum sunt durere de cap, o erupție trecătoare în relief pe piele, însoțită de mâncărime (urticarie), febră, greață, vărsături și mâncărimi ale pielii.

Dacă credeți că aveți o RAP, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă aveți o reacție alergică severă în timpul perfuziei, medicul dumneavoastră va opri administrarea perfuziei și va administra tratament medical adecvat. Medicul dumneavoastră va judeca riscurile și beneficiile administrării dozelor ulterioare de Xenpozyme.

Dacă aveți o RAP ușoară sau moderată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot opri temporar administrarea perfuziei, pot scădea viteza perfuziei și/sau pot reduce doza.

Medicul dumneavoastră vă poate administra (sau v-a administrat deja) alte medicamente pentru a preveni sau gestiona reacțiile alergice.

Medicul dumneavoastră va cere efectuarea de analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră (prin măsurarea nivelurilor enzimelor ficatului) înainte de începerea tratamentului și apoi la intervale regulate pe măsură ce dozele sunt ajustate (vezi pct. 3).

Xenpozyme împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu există experiență în ceea ce privește utilizarea Xenpozyme la femeile gravide. Xenpozyme poate fi dăunător copiilor nenăscuți atunci când este administrat la o femeie în timpul sarcinii. Xenpozyme trebuie utilizat în timpul sarcinii, numai dacă este absolut necesar. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 14 zile după ultima doză, dacă se întrerupe tratamentul cu Xenpozyme.

Nu se cunoaște dacă Xenpozyme trece în laptele matern. Xenpozyme a fost detectat în lapte la animale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta apoi să decideți dacă opriți alăptarea sau dacă încetați să luați Xenpozyme, având în vedere beneficiile alăptării copilului și beneficiile Xenpozyme pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xenpozyme poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece este posibil să aveți tensiune arterială scăzută (ceea ce v-ar putea face să simțiți o stare de leșin).

Xenpozyme conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,60 mg (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon de 4 mg sau 3,02 mg în fiecare flacon de 20 mg. Aceasta este echivalentul a 0.03% și respectiv 0,15 % din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult sau adolescent și $\leq 0,08$ % și respectiv $\leq 0,38$ % din doza zilnică maximă acceptabilă de sodiu pentru copii cu vârsta sub 16 ani.

3. Cum se administrează Xenpozyme

Xenpozyme vă va fi administrat prin picurare (perfuzie) sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul DSMA sau al altor boli metabolice.

Doza care vi se administrează se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală și vă va fi administrată o dată la două săptămâni.

Tratamentul începe cu o doză scăzută de medicament, care este crescută treptat.

Administrarea perfuziei durează de obicei aproximativ de la 3 până la 4 ore; dar poate dura mai puțin sau mai mult, în funcție de decizia medicului dumneavoastră, și poate fi mai scurtă în perioada în care vi se crește doza.

Pacienți adulți

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,1 mg pentru fiecare kg de greutate corporală. Aceasta este crescută în mod planificat cu fiecare doză ulterioară, până când se atinge doza recomandată de 3 mg pentru fiecare kg de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni. De obicei, atingerea dozei recomandate durează până la 14 săptămâni, dar poate dura mai mult, în funcție de decizia medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Doza inițială recomandată de Xenpozyme este de 0,03 mg pentru fiecare kg de greutate corporală.

Dozele ulterioare trebuie crescute în mod planificat până la doza recomandată de 3 mg pentru fiecare kg de greutate corporală o dată la 2 săptămâni. De obicei, atingerea dozei recomandate durează până la 16 săptămâni, dar poate dura mai mult, în funcție de decizia medicului dumneavoastră.

Administrarea perfuziei la domiciliu

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea perfuziei cu Xenpozyme la domiciliu dacă vă aflați în tratament cu o doză stabilă și tolerați bine perfuziile. Această decizie de a trece la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluare și recomandarea medicului dumneavoastră. Dacă prezentați o reacție adversă în timpul unei perfuzii cu Xenpozyme, personalul care vă administrează perfuzia la domiciliu poate opri perfuzia și poate începe tratamentul medical adecvat.

Instrucțiuni pentru utilizarea corectă

Xenpozyme se administrează prin perfuzie intravenoasă (picurare într-o venă). Este furnizat sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă sterilă înainte de administrare.

Dacă vi se administrează mai mult Xenpozyme decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, dacă suspectați o modificare față de perfuzia dumneavoastră de rutină.

Dacă omiteți administrarea unei perfuzii cu Xenpozyme

Este important să vi se administreze perfuzia o dată la 2 săptămâni. O perfuzie este considerată omisă dacă nu este administrată în decurs de 3 zile de la perfuzia programată. În funcție de numărul de doze omise, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să reia tratamentul de la o doză mai mică.

Dacă ați omis o perfuzie sau nu vă puteți prezenta la programare, vă rugăm să contactați imediat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții asociate perfuziei (RAP) au fost observate în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau în decurs de 24 de ore după administrarea perfuziei.

Cele mai grave reacții adverse pot include reacții alergice severe cu debut brusc, erupție trecătoare în relief pe piele, însoțită de mâncărime (urticarie), erupție trecătoare pe piele, creșterea concentrațiilor enzimelor ficatului și bătăi neregulate ale inimii.

Trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o RAP sau o reacție alergică.

Dacă aveți o reacție cauzată de administrarea perfuziei, este posibil să vi se administreze medicamente suplimentare pentru tratarea sau prevenirea reacțiilor adverse viitoare. Dacă reacția la administrarea perfuziei este severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească perfuzia cu Xenpozyme și să înceapă să administreze tratamentul medical adecvat.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Durere de cap
- Febră – temperatura corpului este crescută
- Erupție trecătoare în relief pe piele, însoțită de mâncărime (urticarie)
- Greață
- Vărsături
- Durere abdominală (de burtă)
- Dureri musculare
- Mâncărime la nivelul pielii
- Valori crescute ale analizelor de sânge pentru inflamație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 de persoane):

- Erupție trecătoare pe piele (diferite tipuri de erupție trecătoare pe piele, uneori însoțite de mâncărime)
- Dureri în partea superioară a abdomenului
- Oboseală
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge pentru funcția ficatului
- Diaree
- Înroșire a pielii
- Durere articulară
- Dureri de spate
- Frisoane
- Dificultăți ale respirației
- Disconfort abdominal
- Dureri osoase
- Durere
- Tensiune arterială mică
- Bătăi puternice ale inimii, care pot fi rapide sau neregulate
- Bătăi rapide ale inimii
- Durere la nivelul ficatului
- Reacții alergice severe
- Senzație de căldură

- Irritație la nivelul gâtului și al corzilor vocale
- Senzație de apăsare și umflare a gâtului
- Respirație șuierătoare
- Leziuni ale pielii (cum sunt leziuni solide reliefate sau plate de culoare roșie)
- Umflături care apar brusc sub piele în zone cum sunt fața, gâtul, brațele și picioarele, care pot pune viața în pericol dacă umflarea gâtului blochează căile respiratorii
- Durere de stomac
- Mâncărime sau înroșire a ochilor
- Disconfort la nivelul ochilor
- Slăbiciune
- Modificări ale analizelor de sânge pentru inflamație
- Reacții care apar la locul cateterului, inclusiv durere, mâncărime sau umflare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xenpozyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Xenpozyme după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider între 2°C și 8°C.

După diluare, se recomandă utilizarea imediată.

Dacă nu este utilizată imediat, soluția reconstituită poate fi păstrată până la 24 de ore la 2 °C până la 8 °C.

După diluare, soluția poate fi păstrată până la 24 de ore la 2-8 °C, urmată de 12 ore (inclusiv timpul de administrare a perfuziei) la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xenpozyme

- Substanța activă este alfa olipudază. Un flacon conține alfa olipudază 4 mg sau 20 mg.
- Celelalte componente sunt
 - L-metionină
 - Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
 - Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
 - Zaharoză

vezi pct. 2 Xenpozyme conține sodiu

Cum arată Xenpozyme și conținutul ambalajului

Xenpozyme este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (4 mg sau 20 mg/flacon).

Pulberea este o pulbere liofilizată albă până la aproape albă.

După amestecarea cu apă sterilă, este o soluție limpede, incoloră. Soluția trebuie diluată ulterior, înainte de administrarea perfuziei.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V., Paasheuveweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: www.ema.europa.eu. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente și pe site-ul web: www.xenpozyme.info.sanofi sau scanând codul QR de mai jos (inclus și pe ambalajul extern) cu un smartphone.

<spațiu pentru codul QR>

<-----

Următoarele informații sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea soluției de administrat

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă sterilă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și apoi administrată prin perfuzie intravenoasă.

Etapile de reconstituire și diluare trebuie realizate în condiții aseptice. Dispozitivele de filtrare nu trebuie utilizate în niciun moment în timpul preparării soluției perfuzabile. Se va evita formarea de spumă în timpul etapelor de reconstituire și diluare.

- 1) Se va determina numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza greutateii fiecărui pacient și a dozei prescrise.
Greutatea pacientului (kg) $\times$ doza (mg/kg) = doza pacientului (în mg). De exemplu, când se utilizează flaconul de 20 mg, doza pacientului (în mg) împărțită la 20 mg/flacon = numărul de flacoane de reconstituit. Dacă numărul de flacoane include o fracțiune, se va rotunji până la următorul număr întreg.
- 2) Se va scoate numărul necesar de flacoane din frigider și se vor pune deoparte timp de aproximativ 20 până la 30 de minute pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei.
- 3) Se va reconstitui fiecare flacon injectând:
1,1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 4 mg
5,1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul de 20 mg, utilizând o tehnică de adăugare prin picurare lentă, pe peretele intern al flaconului.
- 4) Se va înclina și roti ușor fiecare flacon. Fiecare flacon va furniza 4 mg/ml de soluție limpede, incoloră.
- 5) Se va inspecta vizual soluția reconstituită din flacoane pentru a observa dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Soluția de Xenpozyme trebuie să fie limpede și incoloră. Nu trebuie utilizate niciun flacon care prezintă particule opace sau modificări de culoare.
- 6) Se extrage volumul de soluție reconstituită, corespunzător dozei prescrise din numărul corespunzător de flacoane și se va dilua cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), într-o seringă sau pungă de perfuzie, în funcție de volumul de perfuzat (vezi Tabelul 1 pentru volumul total recomandat al perfuziei, în funcție de vârsta și/sau greutatea pacienților).

Tabelul 1 – Volumele de perfuzare recomandate

	Greutate corporală ≥ 3 kg până la < 10 kg	Greutate corporală ≥ 10 până la < 20 kg	Greutate corporală ≥ 20 kg (copii și adolescenți < 18 ani)	Pacienți adulți (≥ 18 ani)
Doză (mg/kg)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)	Volumul total de perfuzat (ml)
0,03	Volumul variabil va diferi în funcție de greutatea corporală	Volumul variabil va diferi în funcție de greutatea corporală	5	NA
0,1	Volumul variabil va diferi în funcție de greutatea corporală	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

- Pentru volume finale variabile de perfuzat în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (vezi Tabelul 1):

- Se prepară o soluție perfuzabilă de 0,1 mg/ml, adăugând 0,25 ml (1 mg) de soluție reconstituită preparată la pasul 3) și 9,75 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă goală de 10 ml.
 - Se calculează volumul (ml) necesar pentru a obține doza pacientului (mg).
Exemplu: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Instrucțiuni de diluare pentru $5 \text{ ml} \leq \text{volum total} \leq 20 \text{ ml}$ folosind o seringă:
 - Se injectează volumul necesar de soluție reconstituită lent, pe peretele interior al seringii goale.
 - Se adăugă încet cantitatea suficientă de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține volumul total necesar al perfuziei (se va evita formarea spumei în seringă).
 - Instrucțiuni de diluare pentru un volum total $\geq 50 \text{ ml}$ folosind o pungă de perfuzie:
 - Se golește punga de perfuzie:
 - Se injectează lent volumul necesar de soluție reconstituită de la pasul 3) în punga de perfuzie sterilă de dimensiuni corespunzătoare.
 - Se adăugă încet cantitatea suficientă de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9 %) pentru a obține volumul total necesar al perfuziei (se va evita formarea de spumă în pungă).
 - Pungă de perfuzie preumplută:
 - Se extrage din punga de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) volumul de soluție salină normală pentru a obține un volum final conform specificațiilor din Tabelul 1.
 - Se adăugă încet volumul necesar de soluție reconstituită la etapa 3) în punga de perfuzie (se va evita formarea de spumă în pungă).
- 7) Se răstoarnă ușor seringă sau punga de perfuzie pentru a amesteca. Nu se agită. Deoarece aceasta este o soluție proteică, ocazional după diluare apare o ușoară floclare (descrișă ca fibre translucente subțiri).
 - 8) Soluția diluată trebuie administrată prin intermediul unei linii de perfuzie cu filtru de $0,2 \mu\text{m}$, cu afinitate redusă pentru proteine.
 - 9) După finalizarea perfuziei, linia de perfuzare trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), folosind aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a administrării perfuziei.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru alfa olipudază, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reacțiile parțial grave asociate perfuziei reieșite din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv patru cazuri de supradozaj la copii din cauza greșelilor cu privire la regimul de creștere a dozei și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, raportorul PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament referitoare la medicamentele care conțin alfa olipudază trebuie modificate corespunzător.

După analizarea recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alfa olipudază, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin alfa olipudază este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.