

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 4 mg olipudazy alfa*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 0,60 mg sodu.

Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 20 mg olipudazy alfa*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 3,02 mg sodu.

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 4 mg olipudazy alfa na ml. Zawartość każdej fiolki należy rozcieńczyć przed użyciem (patrz punkt 6.6).

*Olipudaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
Biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xenpozyme jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Xenpozyme powinno być prowadzone pod nadzorem fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ASMD lub innymi dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu. Infuzja produktu leczniczego Xenpozyme powinna być

podana przez fachowy personel medyczny, z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego, w przypadku wystąpienia potencjalnych ciężkich reakcji, takich jak ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości.

Dawkowanie

Nagromadzona sfingomielina (ang. *Sphingomyelin*, SM) jest szybko metabolizowana pod wpływem olipudazy alfa, wytwarzając produkty rozpadu o działaniu prozapalnym, które mogą wywoływać reakcje związane z infuzją i (lub) przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Leczenie produktem leczniczym Xenpozyme należy zawsze rozpocząć w schemacie zwiększania dawki (patrz poniżej), aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym reakcji ostrej fazy i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Należy przestrzegać wszystkich instrukcji dotyczących dawkowania i sposobu podawania (patrz poniżej) oraz przygotowania i postępowania z produktem leczniczym (patrz punkt 6.6), aby uniknąć ryzyka przedawkowania (patrz punkt 4.9). Należy pamiętać, że zwiększenie dawki u dzieci i młodzieży różni się od zwiększenia dawki u dorosłych. Oprócz schematu zwiększania dawki, każda dawka musi być podawana z odpowiednią szybkością infuzji (patrz Tabela 3 i 4).

W przypadku pominiętych dawek patrz również poniżej. Infuzję domową u pacjentów należy rozważyć dopiero po etapie zwiększania dawki.

Dawkę produktu leczniczego Xenpozyme ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała u pacjenta ze wskaźnikiem masy ciała ≤ 30 (ang. *Body Mass Index*, BMI) lub optymalnej masy ciała u pacjenta z BMI > 30 (patrz punkt „Pacjenci z BMI > 30 ”).

Dorośli

Etap zwiększania dawki

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 0,1 mg/kg mc.* dla dorosłych (dodatkowe wskazówki, patrz także podpunkt „Pominięte dawki”), a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki, który został przedstawiony w Tabeli 1:

Tabela 1: Schemat zwiększania dawki u dorosłych

Dorośli pacjenci (≥ 18 lat)	
Pierwsza dawka (Dzień 1/Tydzień 0)	0,1 mg/kg mc.*
Druga dawka (Tydzień 2)	0,3 mg/kg mc.*
Trzecia dawka (Tydzień 4)	0,3 mg/kg mc.*
Czwarta dawka (Tydzień 6)	0,6 mg/kg mc.*
Piąta dawka (Tydzień 8)	0,6 mg/kg mc.*
Szоста dawka (Tydzień 10)	1 mg/kg mc.*
Siódma dawka (Tydzień 12)	2 mg/kg mc.*
Ósma dawka (Tydzień 14)	3 mg/kg mc.* (zalecana dawka podtrzymująca)

*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤ 30 . U pacjentów z BMI > 30 , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Etap leczenia podtrzymującego

Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 3 mg/kg mc.* co 2 tygodnie.

*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤ 30 . U pacjentów z BMI > 30 , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Dzieci i młodzież

Etap zwiększania dawki

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xenpozyme dla dzieci i młodzieży wynosi 0,03 mg/kg mc.*, a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki, który został przedstawiony w Tabeli 2A:

Tabela 2A: Schemat zwiększania dawki u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież (od 0 do < 18 lat)	
Pierwsza dawka (Dzień 1/Tydzień 0)	0,03 mg/kg mc.*
Druga dawka (Tydzień 2)	0,1 mg/kg mc.*
Trzecia dawka (Tydzień 4)	0,3 mg/kg mc.*
Czwarta dawka (Tydzień 6)	0,3 mg/kg mc.*
Piąta dawka (Tydzień 8)	0,6 mg/kg mc.*
Szósta dawka (Tydzień 10)	0,6 mg/kg mc.*
Siódma dawka (Tydzień 12)	1 mg/kg mc.*
Ósma dawka (Tydzień 14)	2 mg/kg mc.*
Dziewiąta dawka (Tydzień 16)	3 mg/kg mc.* (zalecana dawka podtrzymująca)

*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤ 30 . U pacjentów z BMI > 30 , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Etap leczenia podtrzymującego

Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 3 mg/kg mc.* co 2 tygodnie.

*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤ 30 . U pacjentów z BMI > 30 , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Pacjenci z BMI > 30

U dorosłych oraz dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 30 , masa ciała stosowana w celu obliczenia dawki produktu leczniczego Xenpozyme jest szacowana na podstawie następującej metody (dla etapu zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego).

Masa ciała (kg) stosowana do obliczenia dawki = $30 \times (\text{wzrost w m})^2$

Przykład:

Dla pacjenta z:

BMI – 38

Masa ciała – 110 kg

Wzrost – 1,7 m.

Dawka, którą należy podać zostanie obliczona na podstawie masy ciała $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Pominięte dawki

Dawkę uważa się za pominiętą, jeśli nie zostanie podana w ciągu 3 dni od zaplanowanej daty. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Xenpozyme należy podać następną dawkę w sposób opisany niżej, tak szybko, jak to możliwe. Następne podania leku powinny być zaplanowane co 2 tygodnie od daty ostatniego podania. Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Xenpozyme zapobiega szybkiemu uwalnianiu katabolitów, co może prowadzić do poważnej toksyczności, takiej jak zapalenie wątroby/podwyższenie aktywności aminotransferaz, poważnych i zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, a nawet śmierci (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9). U pacjentów, u których nie usunięto dużej ilości substratu lub u których podejrzewa się ponowne jego nagromadzenie spowodowane pominięciem dawki leku, należy wznowić leczenie od mniejszej dawki.

Tabela 2B: Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Xenpozyme dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży po pominięciu jednej lub kilku dawek

Pominięcie kolejnych dawek	Etap zwiększania dawki	Leczenie podtrzymujące
W przypadku pominięcia 1 infuzji*:	Należy podać ostatnią tolerowaną dawkę przed wznowieniem zwiększania dawki, zgodnie ze schematem u dorosłych (Tabela 1) lub u dzieci i młodzieży (Tabela 2A).	Należy podać dawkę podtrzymującą i odpowiednio dostosować schemat leczenia.
W przypadku pominięcia 2 kolejnych infuzji*:	Należy podać 1 dawkę mniejszą niż ostatnia tolerowana dawka (stosując minimalną dawkę 0,3 mg/kg mc.) przed wznowieniem zwiększania dawki, zgodnie z Tabelą 1 lub Tabelą 2A.	Należy podać 1 dawkę mniejszą niż dawka podtrzymująca (tj. 2 mg/kg mc.). W przypadku kolejnych infuzji należy podawać dawkę podtrzymującą (3 mg/kg mc.) co 2 tygodnie.
W przypadku pominięcia 3 lub więcej kolejnych infuzji:	W przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie ukończyli etapu zwiększania dawki, należy wznowić schemat zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 1. W przypadku dzieci i młodzieży, którzy nie ukończyli etapu zwiększania dawki, należy wznowić schemat zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 2A.	W przypadku dorosłych pacjentów, u których pominięto 3 lub więcej dawek podtrzymujących, podczas których mogło dojść do ponownego nagromadzenia się sfingomieliny, zaleca się ponowne rozpoczęcie schematu zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 1. W przypadku dzieci i młodzieży, u których pominięto 3 lub więcej dawek podtrzymujących, podczas których mogło dojść do ponownego nagromadzenia się sfingomieliny, zaleca się ponowne rozpoczęcie schematu zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 2A.

* W przypadku gdy następna planowana infuzja po pominiętej dawce wynosi 0,3 lub 0,6 mg/kg, dawkę tę należy podać dwukrotnie zgodnie z Tabelą 1 i Tabelą 2A.

Kontrolowanie aktywności aminotransferaz

Aktywność aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) należy określić przed rozpoczęciem leczenia i kontrolować podczas wszystkich etapów zwiększania dawki (patrz punkt 4.4). Jeśli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i >2-krotnie przekracza górną granicę normy (GGN), można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie poprzedniej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie w zależności od stopnia podwyższenia aktywności transaminaz. Jeśli pacjent wymaga dostosowania dawki lub przerwania leczenia, ponowne rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się zgodnie ze schematem zwiększania dawki u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, który jest opisany odpowiednio w Tabeli 1 i Tabeli 2A oraz w zaleceniach w przypadku pominięcia dawek (patrz punkt „Pominięte dawki”).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xenpozyme jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Infuzje należy podawać stopniowo, najlepiej za pomocą pompy infuzyjnej.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu roztwór podaje się w infuzji dożylnej. Szybkość infuzji należy stopniowo zwiększać podczas trwania infuzji tylko wtedy, gdy nie występują reakcje związane z infuzją (w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, patrz punkt 4.4). Szybkość infuzji i czas trwania infuzji (+/- 5 min) dla każdego etapu infuzji podano w Tabeli 3 i Tabeli 4.

Przy określaniu szybkości infuzji w Tabelach 3 i 4 należy stosować dawki ze schematu zwiększania dawki, który można znaleźć w Tabeli 1 (dorośli) lub Tabeli 2A (dzieci i młodzież).

Tabela 3: Szybkość infuzji i czas trwania infuzji u dorosłych

Dawka* (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji Czas trwania infuzji				Przybliżony czas trwania infuzji
	etap 1	etap 2	etap 3	etap 4	
0,1	20 ml/h przez 20 min	60 ml/h przez 15 min	NA	NA	35 min
0,3 to 3	3,33 ml/h przez 20 min	10 ml/h przez 20 min	20 ml/h przez 20 min	33,33 ml/h przez 160 min	220 min

h: godzina; min: minuta; NA: Nie dotyczy

*Dawki według schematu zwiększania dawki w Tabeli 1

Tabela 4: Szybkość infuzji i czas trwania infuzji u dzieci i młodzieży

Dawka* (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji Czas trwania infuzji				Przybliżony czas trwania infuzji
	etap 1	etap 2	etap 3	etap 4	
0,03	0,1 mg/kg mc./h przez cały czas trwania infuzji	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	następnie 0,3 mg/kg mc./h	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	0,3 mg/kg mc./h przez 20 min	następnie 0,6 mg/kg mc./h	NA	60 min

0,6	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	0,3 mg/kg mc./h przez 20 min	0,6 mg/kg mc./h przez 20 min	następnie 1 mg/kg mc./h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: godzina; min: minuta; NA: Nie dotyczy

*Dawki według schematu zwiększania dawki w Tabeli 2A

Podczas infuzji należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*, IARs), takie jak: ból głowy, pokrzywka, gorączka, nudności i wymioty oraz inne objawy nadwrażliwości. W zależności od nasilenia objawów, infuzję można spowolnić, zatrzymać lub przerwać i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie.

W przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji anafilaktycznej leczenie produktem leczniczym Xenpozyme należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.4).

Pod koniec infuzji (po opróżnieniu strzykawki lub worka infuzyjnego) zestaw infuzyjny należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, stosując tę samą szybkość infuzji jak w przypadku ostatniego etapu infuzji.

Infuzja domowa podczas etapu leczenia podtrzymującego

Infuzję domową prowadzoną pod nadzorem fachowego personelu medycznego, można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę podtrzymującą i dobrze tolerują infuzję. Decyzję o przejściu pacjenta na infuzję domową należy podjąć po ocenie i zaleceniach lekarza prowadzącego. Odpowiednie wsparcie medyczne, w tym personel przeszkolony w zakresie postępowania w stanach zagrożenia, powinno być łatwo dostępne podczas podawania produktu Xenpozyme. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ostrych reakcji należy natychmiast przerwać infuzję produktu Xenpozyme, rozpocząć odpowiednie leczenie i zgłosić się po pomoc do lekarza. Jeżeli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości, kolejne infuzje należy wykonać w warunkach, w których dostępne są środki resuscytacyjne. Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostać takie same, jakie stosowano w nadzorowanych warunkach klinicznych i nie należy ich zmieniać bez nadzoru lekarza prowadzącego. W przypadku pominięcia dawek lub opóźnienia w podaniu infuzji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, gdyż kolejne infuzje powinny odbywać się w nadzorowanych warunkach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu reakcja nadwrażliwości (reakcja anafilaktyczna) na olipudazę alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Brak przechodzenia przez barierę krew-mózg

Nie wydaje się, aby produkt leczniczy Xenpozyme przechodził przez barierę krew-mózg lub modulował objawy choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Reakcje związane z infuzją (IARs)

IARs wystąpiły u około 60% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme w badaniach klinicznych. Reakcje te obejmowały reakcje nadwrażliwości i reakcje ostrej fazy (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją były: ból głowy, pokrzywka, gorączka, nudności i wymioty (patrz punkt 4.8). IARs występowały zwykle w czasie infuzji oraz do 24 godzin po jej zakończeniu.

Ciężkie działania niepożądane, w tym śmierć, wystąpiły po przedawkowaniu podczas etapu zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 9 (22,5%) dorosłych oraz u 9 (45%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, w tym u jednego dziecka wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

Postępowanie

Pacjentów należy dokładnie obserwować podczas infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu, w oparciu o ocenę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o potencjalnych objawach nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznych i poinstruować, aby w przypadku pojawienia się tych objawów natychmiast zwrócili się po pomoc medyczną. Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją zależy od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych i może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Xenpozyme, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) odpowiednie leczenie.

Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarz prowadzący powinien ocenić ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Xenpozyme po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Jeżeli rozważa się ponowne podanie produktu leczniczego Xenpozyme po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej, lekarz prowadzący powinien skontaktować się z lokalnym przedstawicielem Sanofi w celu uzyskania porady dotyczącej ponownego podania leku. U pacjentów z ciężką reakcją nadwrażliwości można rozważać procedurę odczulania na produkt leczniczy Xenpozyme (patrz punkt 4.8). W przypadku takich pacjentów, należy zachować szczególną ostrożność, zapewniając odpowiednie środki resuscytacyjne, podczas ponownego podania produktu leczniczego Xenpozyme.

Jeżeli wystąpią łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją (IARs) to szybkość infuzji można zmniejszyć lub tymczasowo zatrzymać, czas trwania każdego etapu infuzji można wydłużyć, a dawkę produktu leczniczego Xenpozyme zmniejszyć. W przypadku, gdy pacjent wymaga zmniejszenia dawki, ponowne zwiększenie dawki leku powinno nastąpić zgodnie ze schematem zwiększania dawki opisanym w Tabeli 1 i Tabeli 2A, odpowiednio dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów można zastosować leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i glikokortykosteroidy, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznych lub zmniejszyć ich nasilenie.

Immunogenność

Podczas badań klinicznych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki występowania przeciwciał przeciwleukowych (ang. *Anti-drug Antibodies*, ADA) pojawiających się w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić niezależnie od rozwoju ADA. Większość IARs i reakcji nadwrażliwości miało charakter łagodny lub umiarkowany i były leczone zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na olipudazę alfa, można rozważyć badanie stężenia IgE ADA.

W badaniach klinicznych nie zgłoszono utraty skuteczności, jednakże badanie stężenia przeciwciał IgG ADA można rozważyć w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie.

Przejęciowe zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniach klinicznych na etapie zwiększania dawki produktu leczniczego Xenpozyme zgłaszano przejęciowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) w ciągu 24 do 48 godzin po infuzji (patrz punkt 4.8). W czasie następnej planowanej infuzji, zwiększona aktywność aminotransferaz powracała do poziomów obserwowanych przed infuzją produktu leczniczego Xenpozyme.

Aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT) należy oznaczyć w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xenpozyme (patrz punkt 4.2). Podczas zwiększania dawki lub po wznowieniu leczenia po pominięciu dawek należy oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin przed kolejną zaplanowaną infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Jeżeli podczas zwiększania dawki aktywność wyjściowa aminotransferaz lub aktywność aminotransferaz przed infuzją jest > 2-krotnie większy od GGN, należy dodatkowo oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin po zakończeniu infuzji. Jeżeli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i > 2-krotnie przekracza GGN, można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie tej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie, w zależności od stopnia zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.2). Po osiągnięciu zalecanej dawki można, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w ASMD, wykonywać badanie aktywności aminotransferaz.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 0,60 mg sodu na fiolkę 4 mg lub 3,02 mg sodu na fiolkę 20 mg, co odpowiada odpowiednio 0,03 i 0,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych lub nastolatków i odpowiednio $\leq 0,08\%$ i $\leq 0,38\%$ maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki sodu u dzieci w wieku poniżej 16 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami. Ponieważ olipudaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, nie wydaje się, aby wchodziła w interakcje z innymi produktami leczniczymi, katalizowanymi przez enzymy cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki w przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Xenpozyme.

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania olipudazy alfa u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xenpozyme w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko, w tym ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy olipudaza alfa przenika do mleka kobiecego. Olipudazę alfa wykryto w mleku myszy w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla

noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać leczenie produktem leczniczym Xenpozyme, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu olipudazy alfa na płodność mężczyzn i kobiet. Dane dotyczące zwierząt nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na to, że w badaniach klinicznych zgłaszano niedociśnienie tętnicze, produkt leczniczy Xenpozyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme należały: wystąpienie skurczów dodatkowych w związku z kardiomiopatią w wywiadzie u 1 (2,5%) dorosłego pacjenta oraz reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, każde u 1 (5%) pacjenta z grupy dzieci i młodzieży. Częstość występowania ciężkich IARs związanych z nadwrażliwością była większa u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Jeden dorosły pacjent przerwał leczenie z powodu nawracających działań niepożądanych w postaci wysypki.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (31,7%), pokrzywka (26,7%), gorączka (25%), nudności (20%), ból brzucha (16,7%), wymioty (16,7%), świąd (13,3%), ból mięśni (13,3%), wysypka (11,7%), ból w nadbrzuszu (10%), rumień (10%) i podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (11,7%).

Tabaleryczne zestawienie działań niepożądanych

Zbiorcza analiza bezpieczeństwa z 4 badań klinicznych (badanie tolerancji u pacjentów dorosłych, ASCEND, ASCEND-Peds oraz przedłużone badanie u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży) obejmowała łącznie 60 pacjentów (40 dorosłych i 20 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) leczonych produktem leczniczym Xenpozyme w dawkach do 3 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie.

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej analizie bezpieczeństwa badań klinicznych zostały wymienione w Tabeli 5 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme w zbiorczej analizie badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja anafilaktyczna i nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	

Zaburzenia oka		Przekrwienie oka, dyskomfort w oku, świąd oka
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Obrzęk gardła, opuchnięcie gardła, ucisk w gardle, świszczący oddech, podrażnienie krtani, duszność, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha, wymioty, ból w nadbrzuszu	Biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądkowo-jelitowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Ból wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, wysypka, rumień	Obrzęk naczynioruchowy, rumień trwały, wysypka grudkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, wysypka odropodobna, grudki, plamki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Ból kości, ból stawów, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Ból, dreszcze, ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, świąd w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, zmęczenie, astenia
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi, nieprawidłowe stężenie białka C-reaktywnego, wzrost temperatury ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (IARs), w tym nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne

IARs zgłoszono u 57,5% dorosłych i u 65% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi objawami IAR u dorosłych pacjentów były: ból głowy (25%), nudności (17,5%), pokrzywka (17,5%), ból mięśni (12,5%), ból stawów (10%), gorączka (10%), świąd (10%), wymioty (7,5%), ból brzucha (7,5%), rumień (7,5%) i zmęczenie (7,5%). Najczęściej zgłaszanymi objawami IAR u dzieci i młodzieży były: gorączka (40%), pokrzywka (40%), wymioty (30%), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (20%), ból głowy (20%), nudności (20%), rumień (15%), wysypka (15%), podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy (15%), ból brzucha (10%) i świąd (10%). IARs występowały zwykle w czasie infuzji oraz do 24 godzin po jej zakończeniu.

W badaniach klinicznych IARs związane z nadwrażliwością, w tym reakcje anafilaktyczne, wystąpiły u 30% pacjentów, u 22,5% dorosłych oraz u 45% dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi objawami IARs związanymi z nadwrażliwością były: pokrzywka (25%), świąd (10%), rumień (10%) i wysypka (8,3%).

Reakcje anafilaktyczne zgłaszano u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. U niektórych pacjentów wykryto przeciwciała IgE przeciw olipudazie alfa. W niektórych przypadkach zastosowanie indywidualnie dostosowanego

schematu odczulania umożliwiło kontynuację leczenia w zalecanej dawce podtrzymującej. Odnotowano również przypadki, w których odczulanie okazało się nieskuteczne i podawanie leku musiało zostać przerwane z powodu reakcji anafilaktycznych przed osiągnięciem dawki podtrzymującej.

U 2 dorosłych i u 3 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, objawy IAR były związane ze zmianami parametrów laboratoryjnych (np. białka C-reaktywnego, stężenia ferrytyny) wskazujących na reakcję ostrej fazy.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme na etapie zwiększania dawki wystąpiło przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) w ciągu 24 do 48 godzin po infuzji. Przed następną zaplanowaną infuzją zwiększenia te powracały na ogół do aktywności aminotransferaz sprzed infuzji. Ogółem, po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym Xenpozyme, średnia wartość AlAT spadła o 46,9%, a średnia wartość AspAT spadła o 40,2% w stosunku do wartości wyjściowej. Wśród dorosłych pacjentów aktywność AlAT była w normalnym zakresie u wszystkich 16 pacjentów z podwyższoną wartością wyjściową AlAT, a aktywność AspAT była w normalnym zakresie u 10 z 12 pacjentów z podwyższoną wartością wyjściową AspAT.

Immunogenność

Ogółem, 19 z 40 (47,5%) dorosłych pacjentów i 15 z 20 (75%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Xenpozyme wytworzyło przeciwciała przeciwekowe (ADA) powstające podczas leczenia. Mediana czasu do serokonwersji od pierwszej infuzji produktu leczniczego Xenpozyme wynosiła około 52 tygodnie u dorosłych i 12 tygodni u dzieci i młodzieży. Większość pacjentów ADA-pozytywnych (16 z 19 dorosłych i 10 z 15 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) miała niską odpowiedź ADA (miano maksymalne ≤ 400) lub powróciła do wartości ADA-negatywnych. Trzej dorosłych pacjentów ADA-pozytywnych i 4 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży ADA-pozytywnych miało pośrednią odpowiedź ADA (miano maksymalne w zakresie 800-6400). Ośmioro z 19 dorosłych pacjentów ADA-pozytywnych i 9 z 15 pacjentów ADA-pozytywnych z grupy dzieci i młodzieży miało przeciwciała neutralizujące (ang. *Neutralizing Antibodies*, NAb), które hamowały aktywność olipudazy alfa. Tylko 2 dorosłych i 3 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży miało NAb w więcej niż w jednym momencie czasowym. U jednego pacjenta z grupy dzieci i młodzieży wystąpiła reakcja anafilaktyczna i wytworzył przeciwciała IgE ADA i IgG ADA o mianie maksymalnym 1600.

Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę i skuteczność produktu leczniczego Xenpozyme u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją wynikające z leczenia (w tym reakcje nadwrażliwości) był wyższy u pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała ADA wynikające z leczenia, w porównaniu z tymi, u których przeciwciała się nie wytworzyły (70,6% wobec 46,2%).

Dzieci i młodzież

Mediana czasu ekspozycji wynosiła 4,95 lat (zakres: 0,4 do 9,6 lat) u dorosłych pacjentów i 6,15 lat (zakres: 4,3 do 8,2 lat) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xenpozyme u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych był podobny, z wyjątkiem większej częstości występowania IARs związanych z nadwrażliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu z dorosłymi.

Długotrwałe stosowanie

Ogółem, schemat zdarzeń niepożądanych obserwowanych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży stosujących leczenie przez dłuższy czas był zgodny ze schematem obserwowanym podczas pierwszego roku leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas zwiększania dawki u dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki przedawkowania produktu leczniczego Xenpozyme. U niektórych z tych pacjentów w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w tym śmierć. Główne objawy kliniczne to: niewydolność oddechowa, niedociśnienie tętnicze, znacznie podwyższone wyniki w testach czynności wątroby i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Nie jest znane swoiste antidotum na przedawkowanie produktu leczniczego Xenpozyme. W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać infuzję, a pacjent powinien być ściśle obserwowany w warunkach szpitalnych pod kątem wystąpienia IARs, w tym reakcji ostrej fazy. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych, patrz punkt 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB25

Mechanizm działania

Olipudaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą, która zmniejsza nagromadzenie sfingomieliny (SM) w narządach u pacjentów z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASMD).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność olipudazy alfa oceniono w 3 badaniach klinicznych (badanie ASCEND z udziałem dorosłych pacjentów, badanie ASCEND-Peds z udziałem dzieci i młodzieży oraz przedłużone badanie z udziałem dorosłych oraz dzieci i młodzieży) obejmujących łącznie 61 pacjentów z ASMD.

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów

Badanie ASCEND to wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie II/III fazy z zastosowaniem dawki powtarzanej z udziałem dorosłych pacjentów z ASMD typu A/B oraz B. Łącznie 36 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej produkt leczniczy Xenpozyme lub placebo. Leczenie podawano w obu grupach w infuzji dożylniej raz na dwa tygodnie. Pacjentom przyjmującym olipudazę alfa zwiększano dawkę z 0,1 mg/kg mc. do dawki docelowej 3 mg/kg mc. Badanie zostało podzielone na 2 kolejne okresy: randomizowany, kontrolowany placebo, prowadzony metodą podwójnie ślepej próby okres analizy pierwotnej (ang. *primary analysis period*, PAP), trwający do 52 tygodnia, po którym nastąpił okres leczenia przedłużonego (ang. *extension treatment period*, ETP), trwający do 4 lat. Pacjenci randomizowani do grupy placebo w PAP, przeszli do aktywnego leczenia w ETP, osiągając dawkę docelową 3 mg/kg mc., podczas gdy pacjenci z grupy przyjmującej produkt leczniczy Xenpozyme kontynuowali leczenie.

Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLco) $\leq 70\%$ przewidywanej wartości prawidłowej, objętość śledziona ≥ 6 wielokrotności objętości prawidłowej (ang. *multiples of normal*, MN) mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) oraz wynik ≥ 5 według skali oceny splenomegalii (ang. *splenomegaly related score*, SRS). Ogółem, demograficzna i chorobowa charakterystyka w stanie wyjściowym była podobna między dwoma leczonymi grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres: 18-66 lat). Średni wiek (odchylenie standardowe, ang. *standard deviation*, SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (18,4) lat. W stanie wyjściowym objawy neurologiczne obserwowano u 9 z 36 dorosłych pacjentów (25%), zgodnie z diagnozą kliniczną ASMD typu A/B. Pozostałych 27 pacjentów miało diagnozę kliniczną zgodną z ASMD typu B.

Badanie obejmowało 2 oddzielne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności: procentową zmianę wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) oraz objętość śledziona (w MN) zmierzona za pomocą MRI w stosunku od stanu wyjściowego do 52 tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmują procentową zmianę objętości wątroby (w MN) oraz liczbę płytek krwi mierzoną od stanu wyjściowego do 52 tygodnia. Oceniano również parametry farmakodynamiczne [stężenie ceramidów i lizosfingomieliny (forma deacetylowana SM)].

Zaobserwowano poprawę średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco ($p=0,0004$) i objętości śledziona ($p < 0,0001$), a także średniej objętości wątroby ($p < 0,0001$) i liczby płytek krwi ($p=0,0185$) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xenpozyme w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas 52-tygodniowego okresu analizy podstawowej. W 26 tygodniu leczenia zaobserwowano znaczącą poprawę średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, objętości śledziona, objętości wątroby i liczby płytek krwi, podczas pierwszej oceny punktów końcowych po podaniu dawki.

Wyniki z PAP w 52 tygodniu przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Średnie (SD) wartości punktów końcowych oceny skuteczności w stanie wyjściowym i średnia zmiana procentowa od stanu wyjściowego do 52 tygodnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS)

	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Różnica [95% CI]	wartość p*
Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Średni % przewidywanej wartości DLco w stanie wyjściowym	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentowa zmiana w % przewidywanej wartości DLco od stanu wyjściowego do 52 tygodnia	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Średnia objętość śledziona (MN) w stanie wyjściowym	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Procentowa zmiana objętości śledziona od stanu wyjściowego do 52 tygodnia	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe				
Średnia objętość wątroby (MN) w stanie wyjściowym	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Procentowa zmiana objętości wątroby od stanu wyjściowego do 52 tygodnia	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Średnia liczba płytek krwi ($10^9/l$) w stanie wyjściowym	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

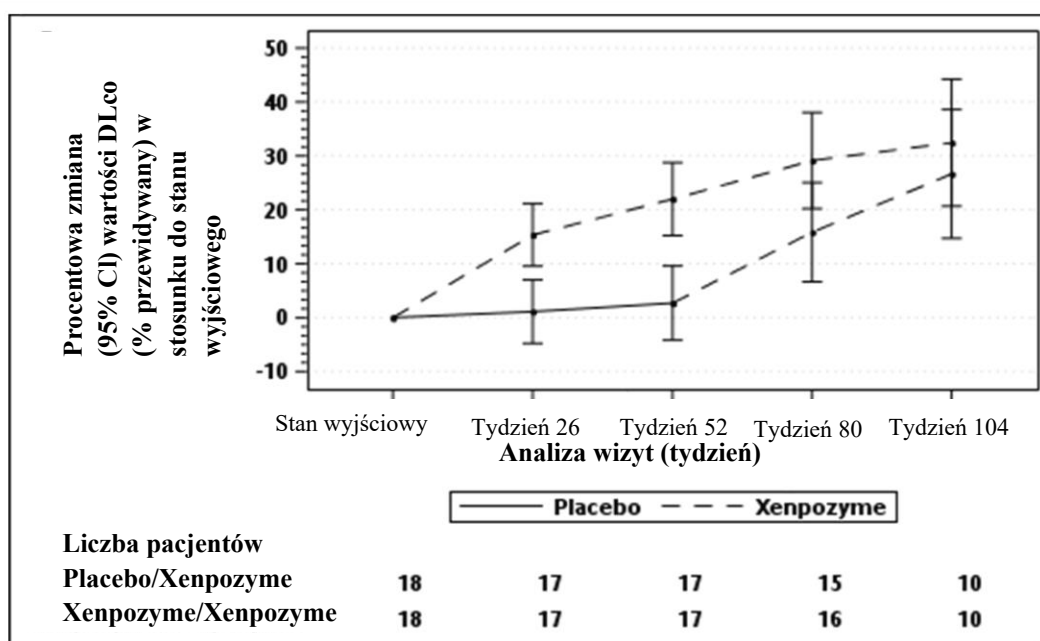
Procentowa zmiana liczby płytek krwi od stanu wyjściowego do 52 tygodnia				
--	--	--	--	--

*Istotna statystycznie po uwzględnieniu wielokrotności

Dodatkowo, stężenie lizosfingomieliny, które jest znacznie podwyższone w osoczu u pacjentów z ASMD, znacząco spadło, odzwierciedlając zmniejszenie ilości sfingomieliny w tkankach. Średnia procentowa zmiana stężenia lizosfingomieliny w osoczu, obliczona metodą LS, od stanu wyjściowego w okresie przed infuzją do 52 tygodnia (błąd standardowy, ang. *Standard Error*, SE) wynosiła 77,7% (3,9) w grupie leczonej produktem leczniczym Xenpozyme w porównaniu do 5,0% (4,2) w grupie placebo. Zawartość sfingomieliny w wątrobie, oceniana za pomocą badania histopatologicznego, zmniejszyła się o 92,0% (SE: 8,1) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia w grupie leczonej produktem leczniczym Xenpozyme (w porównaniu do +10,3% (SE:7,8) w grupie placebo).

Siedemnastu z 18 pacjentów wcześniej przyjmujących placebo i 18 z 18 pacjentów wcześniej leczonych olipudazą alfa przez 52 tygodnie (PAP) rozpoczęło lub kontynuowało leczenie olipudazą alfa, odpowiednio przez okres do 4 lat. Trwały wpływ olipudazy alfa na punkty końcowe oceny skuteczności w okresie do 104 tygodnia przedstawiono na Rycinach 1 i 2 oraz w Tabeli 7.

Rycina 1: Wykres średniej procentowej zmiany wartości DLco (% przewidywany), obliczonej metodą LS (95% CI) od stanu wyjściowego do 104 tygodnia – populacja mITT (ang. modified intention-to-treat)

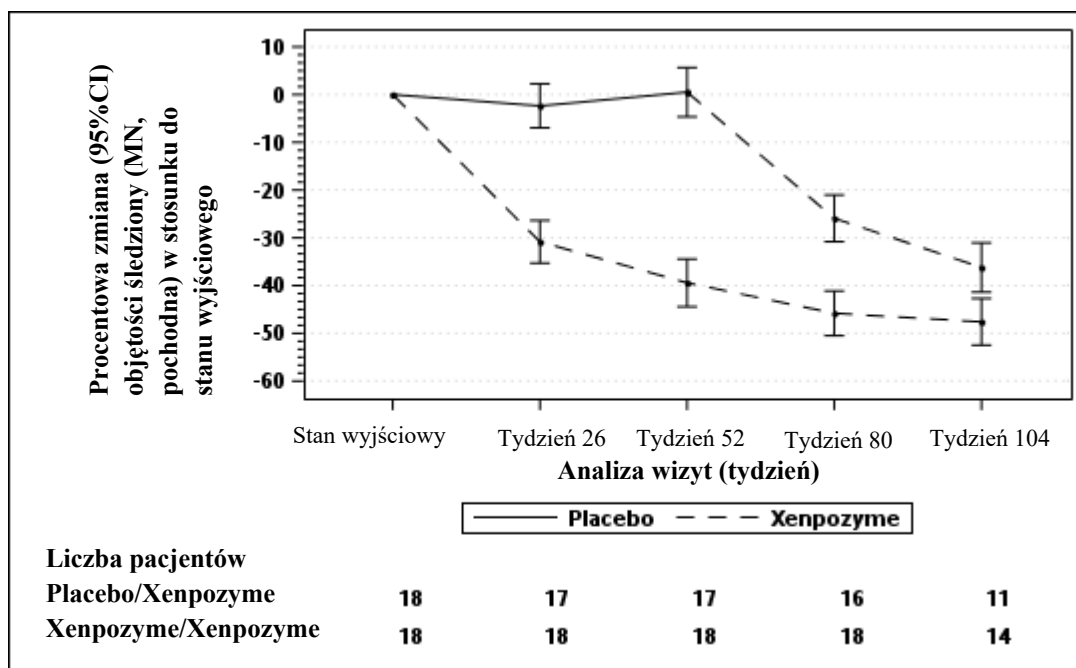


Pionowe słupki przedstawiają 95% przedziały ufności (ang. *Confidence Intervals*, CIs) dla średnich wartości obliczonych metodą LS.

Średnie wartości obliczone metodą LS i 95% CIs są oparte na modelu mieszanym dla powtarzalnych pomiarów z wykorzystaniem danych w okresie do 104 tygodnia.

Pacjenci w grupie placebo/Xenpozyme otrzymywali placebo do 52 tygodnia, a następnie podawano im olipudazę alfa.

Rycina 2: Wykres średniej procentowej zmiany objętości śledziony (MN), obliczonej metodą LS (95% CI) od stanu wyjściowego do 104 tygodnia – populacja mITT



Pionowe słupki przedstawiają 95 % przedziały ufności dla średnich wartości obliczonych metodą LS. Średnie wartości obliczone metodą LS i 95% CIs są oparte na modelu mieszanym dla powtarzalnych pomiarów z wykorzystaniem danych w okresie do 104 tygodnia.

Pacjenci w grupie placebo/Xenpozyme otrzymywali placebo do 52 tygodnia, następnie podawano im olipudazę alfa.

Tabela 7: Średnia procentowa zmiana (SE) objętości wątroby (MN) od stanu wyjściowego do 104 tygodnia i liczby płytek krwi ($10^9/l$) u pacjentów leczonych olipudazą alfa przez 104 tygodnie

	Poprzednia grupa olipudazy alfa	
	tydzień 52 (rozpoczęcie ETP)	tydzień 104
N	17	14
Procentowa zmiana objętości wątroby (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Procentowa zmiana liczby płytek krwi (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: liczba pacjentów

Przedłużone badanie u dorosłych

Pięciu dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w otwartym badaniu prowadzonym metodą dawki rosnącej u pacjentów z ASMD, kontynuowało leczenie w otwartym przedłużonym badaniu i otrzymywało olipudazę alfa przez okres do > 9 lat.

W trakcie badania zaobserwowano u pacjentów trwałą poprawę w % przewidywanej wartości DLco, objętości śledziony i wątroby oraz w liczbie płytek krwi w porównaniu ze stanem wyjściowym (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Średnia procentowa zmiana (SD) parametrów skuteczności od stanu wyjściowego do 78 miesiąca

	Miesiąc 78 (N=5)
Procentowa zmiana w % przewidywanej wartości DL co (SD)	55,3% (48,1)
Procentowa zmiana objętości śledziony (SD)	-59,5% (4,7)
Procentowa zmiana objętości wątroby (SD)	-43,7% (16,7)
Procentowa zmiana liczby płytek krwi (SD)	38,5% (14,7)

N: liczba pacjentów

Dzieci i młodzież

Badanie ASCEND-Peds (faza 1/2 badania klinicznego) to wieloośrodkowe, otwarte badanie z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję olipudazy alfa podawanej przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Dodatkowo w 52 tygodniu oceniono badane punkty końcowe oceny skuteczności związane z organomegalią, czynnością płuc i wątroby oraz wzrostem liniowym.

Łącznie 20 pacjentom (4 nastolatkom w wieku od 12 do 18 lat, 9 dzieciom w wieku od 6 do 12 lat oraz 7 niemowlętom/dzieciom w wieku do 6 lat) zwiększano dawkę olipudazy alfa w schemacie zwiększania dawki z 0,03 mg/kg mc. do dawki docelowej wynoszącej 3 mg/kg mc. Leczenie podawano w infuzji dożylniej raz na 2 tygodnie przez okres do 64 tygodni.

Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli objętość śledziony ≥ 5 MN zmierzoną za pomocą MRI. Pacjenci byli podzieleni na różne grupy wiekowe od 1,5 do 17 lat, przy czym obie płcie były jednakowo reprezentowane. Średni wiek (SD) w momencie rozpoznania ASMD wynosił 2,5 (2,5) roku. W stanie wyjściowym zaburzenia neurologiczne obserwowano u 8 na 20 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (40%), zgodnie z diagnozą kliniczną ASMD typu A/B. Pozostałych 12 pacjentów miało diagnozę kliniczną zgodną z ASMD typu B.

Leczenie olipudazą alfa wpłynęło na poprawę średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, objętości śledziony i wątroby, liczby płytek krwi oraz progresję wzrostu liniowego (mierzone jako wskaźnik wzrostu Z-score) w 52 tygodniu w porównaniu do stanu wyjściowego (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Średnia procentowa zmiana (SE) lub zmiana (SD) parametrów skuteczności od stanu wyjściowego do 52 tygodnia (wszystkie grupy wiekowe), obliczona metodą LS.

	Wartość w stanie wyjściowym (n=20)	Tydzień 52 (n=20)
Średni % przewidywanej wartości DL co (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Procentowa zmiana w % przewidywanej DL co*		32,9 (8,3)
95% CI		13,4, 52,5
Średnia objętość śledziony (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Procentowa zmiana objętości śledziony (w MN)		-49,2 (2,0)
95% CI		-53,4, - 45,0
Średnia objętość wątroby (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Procentowa zmiana objętości wątroby (w MN)		-40,6 (1,7)
95% CI		-44,1, -37,1
Średnia liczba płytek krwi ($10^9/l$) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Procentowa zmiana liczby płytek krwi		34,0 (7,6)
95% CI		17,9, 50,1
Średni wskaźnik wzrostu Z-score (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)

Zmiana wskaźnika wzrostu Z-score* 95% CI		0,6 (0,4) (0,38, 0,73)
---	--	---------------------------

*DL co oceniano u 9 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test, zmianę wskaźnika wzrostu Z-score oceniano u 19 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży.

Dodatkowo, średnie stężenia ceramidów i lizosfingomieliny w osoczu przed infuzją obliczane metodą LS zmniejszyły się odpowiednio o 57% (SE: 5,1) i 87,2% (SE: 1,3) po 52 tygodniach leczenia, w porównaniu do stanu wyjściowego.

Wpływ olipudazy alfa na objętość śledziony i wątroby, płytki krwi oraz wskaźnik wzrostu Z-score zaobserwowano we wszystkich grupach wiekowych dzieci i młodzieży objętych badaniem.

Przedłużone badanie u dzieci i młodzieży

Dwudziestu pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy uczestniczyli w badaniu ASCEND-Peds, kontynuowało leczenie w otwartym, przedłużonym badaniu i otrzymywało olipudazę alfa przez okres do > 8 lat.

U dzieci i młodzieży obserwowano trwałą poprawę parametrów skuteczności (% przewidywanej wartości DL co, objętości śledziony i wątroby, liczby płytek krwi, wskaźnika wzrostu Z-score i wieku kostnego) w trakcie trwania badania do 48 miesiąca (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Średnia procentowa zmiana lub zmiana (SD) parametrów skuteczności od stanu wyjściowego do 48 miesiąca (wszystkie grupy wiekowe).

	Miesiąc 48
N	5
Procentowa zmiana w % przewidywanej wartości DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Procentowa zmiana objętości śledziony (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Procentowa zmiana objętości wątroby (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Procentowa zmiana liczby płytek krwi (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Zmiana wskaźnika wzrostu Z-score (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Zmiana wieku kostnego (miesiące) (SD)	18,5 (19,0)

N: liczba pacjentów

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (ang. *pharmacokinetics*, PK) olipudazy alfa oceniono u 49 dorosłych pacjentów z ASMD ze wszystkich badań klinicznych, otrzymujących pojedyncze lub wielokrotne podanie. Dla dawki 3 mg/kg mc. podawanej raz na 2 tygodnie średnie (procentowy współczynnik zmienności (ang. *percent coefficient of variation*, CV%)) stężenie maksymalne (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenia i czasu po podaniu leku ($AUC_{0-\tau}$) w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17%) i 607 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20%).

Wchłanianie

Brak wchłaniania, ponieważ produkt leczniczy Xenpozyme jest podawany dożylnie.

Dystrybucja

Szacowana średnia (CV%) objętość dystrybucji olipudazy alfa wynosi 13,1 l (18%).

Metabolizm

Olipudaza alfa jest rekombinowanym ludzkim enzymem i wydaje się, że będzie usuwana poprzez rozkład proteolityczny na małe peptydy i aminokwasy.

Eliminacja

Średni (CV%) klirens olipudazy alfa wynosi 0,33 l/h (22%). Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wahał się od 31,9 do 37,6 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Olipudaza alfa wykazywała farmakokinetykę liniową w zakresie dawek od 0,03 to 3 mg/kg mc. Po zastosowaniu schematu zwiększania dawki z 0,1 do dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. podawanej raz na 2 tygodnie, kumulacja olipudazy alfa w osoczu była minimalna.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zauważono żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce olipudazy alfa w zależności od płci.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że ekspozycja u Azjatów (n=2) i innych ras pacjentów (n=2) mieściła się w zakresie ekspozycji obserwowanej u pacjentów rasy kaukaskiej.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała różnic w ekspozycji u osób w podeszłym wieku (tylko 2 pacjentów w wieku między 65 a 75 lat zostało zakwalifikowanych do badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Xenpozyme).

Dzieci i młodzież

PK olipudazy alfa oceniono u 20 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, w tym 4 nastolatków, 9 dzieci oraz 7 dzieci/niemowląt (Tabela 11). Ekspozycja olipudazy alfa była niższa u dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych. Jednakże, różnic tych nie uznano za istotne klinicznie.

Tabela 11: Średnia (CV%) parametrów PK olipudazy alfa po podaniu 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie u młodzieży, dzieci oraz dzieci/niemowląt z ASMD

Grupa wiekowa	Wiek (lata)	$C_{\max}$ (μg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (μg.h/ml)
Młodzież (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Dzieci (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Dzieci/Niemowlęta (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Statystyki opisowe przedstawiają oszacowania *post hoc* ekspozycji w stanie stacjonarnym, wykorzystując analizę farmakokinetyki populacyjnej.
 $AUC_{0-\tau}$: pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu w przedziale dawkowania; $C_{\max}$: stężenie maksymalne w osoczu; n: całkowita liczba pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Olipudaza alfa jest rekombinowanym białkiem i wydaje się, że będzie eliminowana poprzez rozkład proteolityczny. W związku z tym zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę olipudazy alfa.

Zaburzenia czynności nerek

Czterech pacjentów (11,1%) z łagodną niewydolnością nerek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatyniny} < 90 \text{ ml/min}$) zostało włączonych do badania ASCEND. Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce olipudazy alfa u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Wpływ umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek na farmakokinetykę olipudazy alfa nie jest znany. Nie wydaje się, aby olipudaza alfa była eliminowana na drodze wydalania nerkowego. W związku z tym, nie wydaje się, aby niewydolność nerek wpływała na farmakokinetykę olipudazy alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym oraz wielokrotnym przeprowadzone na dzikich zwierzętach (myszy, szczury, króliki, psy i małpy) przy dawkach na poziomie 10 razy wyższym od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *Maximum recommended human dose*, MRHD) nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań w celu oceny mutagennego i rakotwórczego potencjału olipudazy alfa.

U myszy z brakiem kwaśnej sfingomielinazy (ang. *acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (model choroby dla ASMD), obserwowano śmiertelność po jednokrotnym podaniu dawki olipudazy alfa $\geq 3,3$ razy wyższą od MRHD podanej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie. Jednak badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych pokazują, że podanie olipudazy alfa w schemacie zwiększania dawki nie spowodowało śmierci związanej z substancją i zmniejszyło nasilenie innych objawów toksyczności po podaniu najwyższej badanej dawki stanowiącej 10-krotność MRHD.

Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania egzencefalii u ciężarnych myszy, którym codziennie podawano olipudazę alfa na poziomie ekspozycji mniejszym niż ekspozycja u ludzi i stosowano zalecaną podtrzymującą dawkę terapeutyczną i częstości podania. Ta częstość występowania była nieznacznie wyższa niż w historycznych danych kontrolnych. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane. Codzienne dożylnie podawanie olipudazy alfa ciężarnym samicom królików, przy ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi oraz zastosowaniu zalecanej podtrzymującej dawki terapeutycznej i częstości podania, nie powodowało wad rozwojowych ani zmian u płodu.

U myszy, którym podano 3 mg/kg olipudazy alfa w 7. dniu po porodzie, olipudazę alfa wykryto w mleku 2 dni po podaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-metionina
Disodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolki zamknięte

60 miesięcy.

Rekonstruowany produkt leczniczy

Po rekonstytucji w jałowej wodzie do wstrzykiwań, stabilność chemiczna, fizyczna i mikrobiologiczna została wykazana do 24 godzin w temperaturze 2-8°C lub do 6 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstruowany produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast rozcieńczony, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed rozcieńczeniem ponosi użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Po rozcieńczeniu z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, stabilność chemiczna, fizyczna i mikrobiologiczna została wykazana między dawką 0,1 mg/ml a 3,5 mg/ml przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C i do 12 godzin (włączając czas trwania infuzji), gdy produkt przechowywany jest w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast po rozcieńczeniu, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 12 godzin (włączając czas trwania infuzji) w temperaturze pokojowej (do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

4 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce 5 ml (szkło typu I) z silikonowym korkiem zabezpieczającym liofilizat, wykonany z elastomeru chlorobutylowego i aluminiowym kapslem zabezpieczającym ze zrywalnym plastikowym wieczkiem (*flip-off*).

Jedno opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

20 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce 20 ml (szkło typu I) z silikonowym korkiem zabezpieczającym liofilizat, wykonany z elastomeru chlorobutylowego i aluminiowym kapslem zabezpieczającym ze zrywalnym plastikowym wieczkiem (*flip-off*).

Jedno opakowanie zawiera 1, 5, 10 lub 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Infuzje należy podawać stopniowo, najlepiej za pomocą pompy infuzyjnej.

Przygotowanie roztworu dawki

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rekonstruować w jałowej wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, a następnie podawać w infuzji dożylniej.

Rekonstrukcja i rozcieńczenie muszą być przeprowadzone w warunkach aseptycznych. Urządzenia filtrujące nie powinny być używane na żadnym etapie przygotowywania roztworu. Należy unikać spienienia podczas rekonstrukcji i rozcieńczenia.

- 1) Określić liczbę fiolek do rekonstrukcji na podstawie masy ciała pacjenta i przepisanej dawki. Masa ciała (kg) $\times$ dawka (mg/kg) = dawka dla pacjenta (w mg). Na przykład, w przypadku stosowania fiolek 20 mg dawka dla pacjenta (w mg) podzielona przez 20 mg/fiolkę = liczba fiolek do rekonstrukcji. Jeśli liczba fiolek wyrażona jest w ułamku, należy zaokrąglić ją w górę do liczby całkowitej.
- 2) Wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki i odstawić je na około 20 do 30 minut, aby osiągnęły temperaturę pokojową.
- 3) Rekonstruować każdą fiolkę przez wstrzyknięcie:
 - 1,1 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolek 4 mg,
 - 5,1 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiolek 20 mg,
 stosując technikę powolnego dodawania kropeł na wewnętrzną ściankę fiolek.
- 4) Delikatnie przechylać i obracać każdą fiolkę. W każdej fiolece powstaje przezroczysty, bezbarwny roztwór o stężeniu 4 mg/ml.
- 5) Wizualnie sprawdzić czy zrekonstruowany roztwór w fiolkach nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych i przebarwień. Roztwór produktu leczniczego Xenpozime powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie należy używać fiolek w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
- 6) Pobrać objętość zrekonstruowanego roztworu zgodnie z przepisaną dawką z odpowiedniej liczby fiolek i rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w strzykawce lub worku infuzyjnym, w zależności od objętości infuzji (zalecana całkowita objętość infuzji na podstawie wieku i (lub) masy ciała pacjenta, patrz tabela 12).

Tabela 12: Zalecane objętości infuzji

	Masa ciała ≥ 3 kg do < 10 kg	Masa ciała ≥ 10 kg do < 20 kg	Masa ciała ≥ 20 kg (dzieci i młodzież < 18 lat)	Dorośli (≥ 18 lat)
Dawka (mg/kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)
0,03	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	5	NA
0,1	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	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

- Dla zmiennej końcowej objętości infuzji w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży (patrz tabela 12):
 - Przygotować roztwór do infuzji o stężeniu 0,1 mg/ml przez dodanie 0,25 ml (1 mg) zrekonstruowanego roztworu przygotowanego w kroku 3) do 9,75 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pustej 10 ml strzykawce.
 - Obliczyć objętość (ml) potrzebną do uzyskania dawki dla pacjenta (mg).
Przykład: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$.
- Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do całkowitej objętości: $5 \text{ ml} \leq \text{całkowita objętość} \leq 20 \text{ ml}$ za pomocą strzykawki:

- Wstrzyknąć potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu powoli na wewnętrzną ściankę pustej strzykawki.
 - Dodać powoli odpowiednią ilość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby uzyskać potrzebną całkowitą objętość infuzji (uniknąć spienienia w strzykawce).
- Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do całkowitej objętości ≥ 50 ml za pomocą worka infuzyjnego:
 - Pusty worek infuzyjny:
 - Wstrzyknąć powoli potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu z kroku 3) do sterylnego worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości.
 - Dodać powoli odpowiednią ilość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby otrzymać potrzebną całkowitą objętość infuzji (uniknąć spienienia w worku).
 - Naplnięty worek infuzyjny:
 - Pobrać z worka infuzyjnego naplniętego 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań taką objętość soli fizjologicznej, aby otrzymać końcową objętość, jak określono w Tabeli 12.
 - Dodać powoli potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu z kroku 3) do worka infuzyjnego (uniknąć spienienia w worku).
- 7) Ostrożnie odwrócić strzykawkę lub worek infuzyjny, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać. Po rozcieńczeniu sporadycznie może pojawić się niewielka flokulacja (opisywana jako cienkie, półprzezroczyste włókna), gdyż jest to roztwór białka.
 - 8) Podczas podawania rozcieńczony roztwór musi być przefiltrowany przez wbudowany filtr o średnicy porów $0,2\ \mu\text{m}$, o małej zdolności wiązania białek.
 - 9) Po zakończonej infuzji zestaw infuzyjny należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań z taką samą szybkością, z jaką przeprowadzono ostatnią część infuzji.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Xenpozyme w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem rejestracyjnym treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu minimalizację szczególnych obaw związanych z bezpieczeństwem.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Xenpozyme jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać i stosować produkt leczniczy Xenpozyme, będą mieli dostęp/otrzymają poniższy pakiet edukacyjny rozpowszechniany przez odpowiednie jednostki:

- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego
- Materiały edukacyjne dla pacjentów/opiekunów

1. Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego:

- 1.1. Poradnik dla fachowego personelu medycznego, w tym dla pielęgniarek, dotyczący podawania produktu w warunkach domowych:

Poradnik zawiera następujące kluczowe elementy:

- Na pierwszej stronie dane kontaktowe do lekarza prowadzącego/ośrodka, z którym można się skontaktować w dowolnym momencie.
- Przypomnienie o przeczytaniu Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) przed rozpoczęciem leczenia.
- W celu zapewnienia świadomości na temat ryzyka immunogenności, jej kontrolowania oraz postępowania, poradnik zawiera następujące elementy:
 - Wymagania, że lekarze/pielęgniarki wykonujący infuzję domową powinni być przeszkoleni w zakresie środków stosowanych w stanach zagrożenia oraz powinni posiadać przygotowany sprzęt do resuscytacji przed rozpoczęciem leczenia.
 - Informacje dotyczące objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-associated reactions*, IARs), ciężkiej nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej oraz zalecanego postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, jeśli wystąpią.
 - Przypomnienie, aby stosować tylko dawkę podtrzymującą (mg/kg mc.) zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.
- Informacje, aby skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpiły objawy przedmiotowe/podmiotowe IARs, nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna oraz w przypadku pominięcia lub opóźnienia jednej lub więcej infuzji.
- Ocenę medyczną pacjenta przed podaniem infuzji w domu.
- Wymagania dotyczące infuzji w domu i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy.
- Szczegółowe informacje oraz instrukcje dotyczące przygotowania, rekonstytucji, rozcieńczania i podania, aby zapobiec ryzyku wystąpienia błędów w leczeniu. Wzór obliczeń w celu przygotowania roztworu do infuzji na podstawie przepisanej dawki podtrzymującej oraz masy ciała pacjenta wraz z instrukcjami dotyczącymi zapisywania obliczeń i daty infuzji.
- Wzór obliczeń może służyć jako podstawa do zapisywania szczegółów infuzji w dokumentacji medycznej pacjenta.
- Przypomnienie o sprawdzeniu, jeśli wymagane jest dostarczenie dodatkowych materiałów.
- Przypomnienie o konieczności zgłaszania działań niepożądanych oraz zdarzeń związanych z błędami w stosowaniu leków, ciążą i karmieniem piersią.

2. Materiały edukacyjne dla pacjenta:

2.1 Karta pacjenta dla pacjentów/opiekunów:

Karta pacjenta zawiera następujące elementy:

- Instrukcje dla pacjentów/opiekunów, aby szukać pilnej pomocy medycznej w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, ciężkiej nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej wymienionych w karcie pacjenta lub w przypadku ich pogorszenia w trakcie infuzji i po zakończeniu oraz aby zgłaszać zdarzenie lekarzowi prowadzącemu.
- Dane kontaktowe do lekarza prowadzącego/ośrodka, z którymi można się skontaktować w dowolnym momencie.
- Przypomnienie kobietom w wieku rozrodczym o omówieniu z lekarzem prowadzącym konieczności stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych podczas leczenia oraz przez 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki w przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Xenpozyme.
- Przypomnienie pacjentkom w wieku rozrodczym, aby skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli podejrzewają, że mogą być w ciąży lub planują ciążę i karmią piersią.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
olipudaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 4 mg olipudazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również:

L-metioninę

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sacharozę

Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5 fiolek

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Więcej informacji można uzyskać po zeskanowaniu kodu QR lub na stronie

<http://www.xenpozyme.info.sanofi>

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1659/005 1 fiolka
EU/1/22/1659/006 5 fiolek
EU/1/22/1659/007 10 fiolek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu
olipudaza alfa
Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 mg

6. INNE

Sanofi B.V.-NL

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
olipudaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 mg olipudazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również:

L-metioninę

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sacharozę

Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5 fiolek

10 fiolek

25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Więcej informacji można uzyskać po zeskanowaniu kodu QR lub na stronie

<http://www.xenpozyme.info.sanofi>

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIE SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1659/001 1 fiolka
EU/1/22/1659/002 5 fiolek
EU/1/22/1659/003 10 fiolek
EU/1/22/1659/004 25 fiolek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

19. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu
olipudaza alfa
Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

20. SPOSÓB PODAWANIA

21. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

22. NUMER SERII

Lot

**23. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg

24. INNE

Sanofi B.V.-NL

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xenpozyme 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Xenpozyme 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji olipudaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xenpozyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xenpozyme
3. Jak stosować lek Xenpozyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xenpozyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xenpozyme i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xenpozyme

Lek Xenpozyme zawiera enzym zwany olipudazą alfa.

W jakim celu stosuje się lek Xenpozyme

Lek Xenpozyme jest stosowany w leczeniu dziedzicznego zaburzenia zwanego niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD). Jest stosowany u dzieci i dorosłych z ASMD typu A/B lub B w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych ASMD niezwiązanych z mózgiem.

Jak działa lek Xenpozyme

Pacjenci z ASMD nie posiadają prawidłowo działającego enzymu - kwaśnej sfingomielinazy. Prowadzi to do gromadzenia się substancji zwanej sfingomieliną, która uszkadza narządy, takie jak śledziona, wątroba, serce, płuca i krew. Olipudaza alfa działa jak zamiennik naturalnego enzymu, zmniejsza gromadzenie się sfingomieliny w narządach i leczy objawy przedmiotowe i podmiotowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xenpozyme

Kiedy nie stosować leku Xenpozyme

- Jeśli u pacjenta wystąpiła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (anafilaksja) na olipudazę alfa (patrz punkt poniżej „Ostrzeżenia i środki ostrożności”) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane zwane reakcjami związanymi z infuzją, które mogą być spowodowane infuzją (wlewem kroplowym) leku. Mogą wystąpić podczas podawania leku Xenpozyme lub w ciągu 24 godzin po infuzji.

Mogą to być reakcje alergiczne (patrz punkt 4) i objawy, takie jak ból głowy, wypukłe, swędzące krosty (pokrzywka), gorączka, nudności, wymioty i swędzenie skóry.

Jeśli pacjent uważa, że wystąpiła u niego reakcja związana z infuzją, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Jeżeli podczas infuzji wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz przerwie infuzję i zapewni odpowiednie leczenie. Lekarz oceni ryzyko i korzyści ponownego podania pacjentowi leku Xenpozyme.

Jeśli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z infuzją, lekarz lub pielęgniarka mogą tymczasowo przerwać infuzję, zmniejszyć szybkość infuzji i (lub) zmniejszyć dawkę.

Lekarz może również podać (lub podał) inne leki w celu zapobiegania lub leczenia reakcji alergicznych.

Lekarz zleci badanie krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby (poprzez pomiar aktywności enzymów wątrobowych) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach podczas etapu dostosowywania dawek (patrz punkt 3).

Lek Xenpozyme a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu leku Xenpozyme u kobiet w ciąży. Lek Xenpozyme może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka, gdy jest przyjmowany przez kobiety w czasie ciąży. Lek Xenpozyme należy podawać w czasie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki w przypadku przerwania stosowania leku Xenpozyme.

Nie wiadomo, czy lek Xenpozyme przenika do mleka kobiecego. Lek Xenpozyme wykryto w mleku zwierzęcym. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje to robić. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy przerwać karmienie piersią czy przyjmowanie leku Xenpozyme, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z przyjmowania leku Xenpozyme dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xenpozyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ po jego zastosowaniu może wystąpić niskie ciśnienie krwi (co może powodować omdlenie).

Lek Xenpozyme zawiera sód

Lek zawiera 0,60 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce 4 mg lub 3,02 mg sodu w fiołce 20 mg. Odpowiada to odpowiednio 0,03% i 0,15% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych lub nastolatków i odpowiednio $\leq 0,08\%$ i $\leq 0,38\%$ maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki sodu u dzieci w wieku poniżej 16 lat.

3. Jak stosować lek Xenpozyme

Lek Xenpozyme będzie podawany we wlewie kroplowym (infuzji) pod nadzorem fachowego personelu medycznego, posiadającego doświadczenie w leczeniu ASMD lub innych zaburzeń metabolizmu.

Dawkę, którą otrzyma pacjent ustala się na podstawie masy ciała i podaje się co dwa tygodnie. Leczenie rozpoczyna się od małej dawki leku, która jest stopniowo zwiększana. Infuzja trwa zwykle około 3 do 4 godzin, ale może być krótsza lub dłuższa w zależności od oceny lekarza oraz może być krótsza podczas etapu zwiększania dawki.

Dorośli pacjenci

Zalecana dawka początkowa leku Xenpozyme wynosi 0,1 mg na każdy kg masy ciała. Dawkę zwiększa się w zaplanowany sposób, z każdą kolejną dawką, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 3 mg na każdy kg masy ciała co 2 tygodnie. Zwykle osiągnięcie zalecanej dawki zajmuje 14 tygodni, ale może trwać dłużej w zależności od oceny lekarza.

Dzieci

Zalecana dawka początkowa leku Xenpozyme wynosi 0,03 mg na każdy kg masy ciała. Kolejne dawki należy zwiększać w zaplanowany sposób, aż do zalecanej dawki 3 mg na każdy kg masy ciała co 2 tygodnie. Zwykle osiągnięcie zalecanej dawki zajmuje 16 tygodni, ale może trwać dłużej w zależności od oceny lekarza.

Infuzja domowa

Lekarz może rozważyć infuzję domową leku Xenpozyme, jeżeli pacjent przyjmuje stałą dawkę i dobrze toleruje infuzję. Decyzję o przejściu na infuzję domową należy podjąć po ocenie i zaleceniach lekarza. Jeżeli u pacjenta wystąpi działanie niepożądane w trakcie infuzji leku Xenpozyme, osoba podająca infuzję domową może przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Instrukcje prawidłowego stosowania

Lek Xenpozyme podaje się w infuzji dożylniej (we wlewie kroplowym do żyły). Jest on dostarczany w postaci proszku, który przed podaniem należy wymieszać z jałową wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xenpozyme

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent podejrzewa zmianę w stosunku do rutynowej infuzji.

Pominięcie zastosowania leku Xenpozyme

Ważne jest, aby infuzję podawać co 2 tygodnie. Infuzję uważa się za pominiętą, jeżeli nie została podana w ciągu 3 dni od zaplanowanej infuzji. W zależności od liczby pominiętych dawek, lekarz może zdecydować o wznowieniu leczenia zaczynając od niższej dawki.

Jeśli pacjent pominie infuzję lub nie może pojawić się na zaplanowanej wizycie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Reakcje związane z infuzją obserwowano u pacjentów podczas podawania leku lub w ciągu 24 godzin po infuzji.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi mogą być: nagłe, ciężkie reakcje alergiczne, wypukłe swędzące krosty (pokrzywka), wysypka, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i nieregularne bicie serca.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją lub reakcja alergiczna.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, mogą zostać podane dodatkowe leki w celu leczenia lub zapobiegania przyszłym reakcjom. Jeśli reakcja związana z infuzją jest ciężka, lekarz może przerwać infuzję leku Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Wypukła, swędząca wysypka (pokrzywka)
- Gorączka – zwiększenie temperatury ciała
- Nudności
- Ból brzucha
- Wymioty
- Świąd skóry
- Ból mięśni
- Wysypka
- Podwyższone wartości wyników badań krwi oceniających stan zapalny
- Ból w nadbrzuszu
- Zaczerwienienie skóry

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- Świąd lub zaczerwienienie oczu
- Ból stawów
- Zmęczenie
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby
- Biegunka
- Niskie ciśnienie krwi
- Trudności w oddychaniu
- Dyskomfort w jamie brzusznej
- Wysypka (różne rodzaje wysypki, czasami swędzące)
- Ból pleców
- Ból
- Dreszcze
- Uczucie gorąca
- Świszczący oddech
- Podrażnienie gardła i strun głosowych
- Ból wątroby
- Zmiany skórne (takie jak twarde, uniesione lub czerwone, płaskie zmiany)
- Ból kości
- Osłabienie
- Ciężkie reakcje alergiczne
- Dyskomfort w oku
- Szybkie bicie serca
- Silne bicie serca, które może być szybkie lub nieregularne
- Uczucie ucisku w gardle i obrzęk
- Ból żołądka
- Szybko pojawiający się obrzęk pod powierzchnią skóry, w takich miejscach jak twarz, gardło, ręce i nogi, który może stanowić zagrożenie życia, jeżeli obrzęk gardła zablokuje drogi oddechowe
- Reakcje związane z miejscem podania leku, w tym ból, swędzenie lub obrzęk
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających stan zapalny

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xenpozyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie leku.

Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, zrekonstruowany roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Po rozcieńczeniu, roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze 2-8°C, a następnie przez 12 godzin (włączając czas trwania infuzji) w temperaturze pokojowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xenpozyme

- Substancją czynną leku jest olipudaza alfa. Jedna fiolka zawiera 4 mg lub 20 mg olipudazy alfa.
 - Pozostałe składniki to:
 - L-metionina
 - Disodu wodorofosforan siedmiowodny
 - Sodu diwodorofosforan jednowodny
 - Sacharoza
- Patrz punkt 2 „Lek Xenpozyme zawiera sól”.

Jak wygląda lek Xenpozyme i co zawiera opakowanie

Lek Xenpozyme to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce (4 lub 20 mg/fiolka).

Liofilizowany proszek o barwie białej lub białawej.

Po zmieszaniu z jałową wodą tworzy przezroczysty, bezbarwny roztwór. Roztwór wymaga dalszego rozcieńczenia przed infuzją.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

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

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

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

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

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21
317
31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

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

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków oraz na stronie internetowej: www.xenpozyme.info.sanofi lub po zeskanowaniu poniższego kodu QR za pomocą smartfona (znajdującego się również na opakowaniu zewnętrznym).

<miejsce na kod QR>

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie roztworu dawki

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rekonstruować w jałowej wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, a następnie podawać w infuzji dożylniej.

Rekonstrukcja i rozcieńczenie muszą być przeprowadzone w warunkach aseptycznych. Nie należy używać urządzeń filtrujących na żadnym etapie przygotowania roztworu. Należy unikać spienienia podczas rekonstrukcji i rozcieńczenia.

- 1) Określić liczbę fiolek do rekonstrukcji na podstawie masy ciała pacjenta i przepisanej dawki. Masa ciała (kg) × dawka (mg/kg) = dawka dla pacjenta (w mg). Na przykład, w przypadku stosowania fiolek 20 mg dawka dla pacjenta (w mg) podzielona przez 20 mg/fiolkę = liczba fiolek do rekonstrukcji. Jeśli liczba fiolek wyrażona jest w ułamku, należy zaokrąglić ją w górę do liczby całkowitej.
- 2) Wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki i odstawić je na około 20 do 30 minut, aby osiągnęły temperaturę pokojową.
- 3) Rekonstruować każdą fiolkę przez wstrzyknięcie:
1,1 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiołki 4 mg,
5,1 ml jałowej wody do wstrzykiwań do fiołki 20 mg,
stosując technikę powolnego dodawania kropeł na wewnętrzną ściankę fiołki.
- 4) Delikatnie przechylać i obracać każdą fiolkę. W każdej fiołce powstaje przezroczysty, bezbarwny roztwór o stężeniu 4 mg/ml.
- 5) Wizualnie sprawdzić czy zrekonstruowany roztwór w fiołkach nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych i przebarwień. Roztwór produktu leczniczego Xenpozyme powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie należy używać fiolek w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
- 6) Pobrać objętość zrekonstruowanego roztworu zgodnie z przepisaną dawką z odpowiedniej liczby fiolek i rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w strzykawkę lub worku infuzyjnym, w zależności od objętości infuzji (zalecana całkowita objętość infuzji na podstawie wieku i (lub) masy ciała pacjenta, patrz tabela 1).

Tabela 1: Zalecane objętości infuzji

	Masa ciała ≥ 3 kg do < 10 kg	Masa ciała ≥ 10 kg do < 20 kg	Masa ciała ≥ 20 kg (dzieci i młodzież < 18 lat)	Dorośli (≥ 18 lat)
Dawka (mg/kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)
0,03	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	5	NA
0,1	Objętość będzie się różnić w zależności od masy ciała	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

- Dla zmiennej końcowej objętości infuzji w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży (patrz tabela 1):
 - Przygotować roztwór do infuzji o stężeniu 0,1 mg/ml przez dodanie 0,25 ml (1 mg) rekonstruowanego roztworu przygotowanego w kroku 3) do 9,75 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pustej 10 ml strzykawce.
 - Obliczyć objętość (ml) potrzebną do uzyskania dawki dla pacjenta (mg).
Przykład: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$.
 - Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do całkowitej objętości: $5 \text{ ml} \leq \text{całkowita objętość} \leq 20 \text{ ml}$ za pomocą strzykawki:
 - Wstrzyknąć potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu powoli na wewnętrzną ściankę pustej strzykawki.
 - Dodać powoli odpowiednią ilość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby uzyskać potrzebną całkowitą objętość infuzji (uniknąć spienienia w strzykawce).
 - Instrukcja dotycząca rozcieńczenia do całkowitej objętości $\geq 50 \text{ ml}$ za pomocą worka infuzyjnego:
 - Pusty worek infuzyjny:
 - Wstrzyknąć powoli potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu z kroku 3) do sterylnej worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości.
 - Dodać powoli odpowiednią ilość 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, aby otrzymać potrzebną całkowitą objętość infuzji (uniknąć spienienia w worku).
 - Naplnięty worek infuzyjny:
 - Pobrać z worka infuzyjnego naplniętego 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań taką objętość soli fizjologicznej, aby otrzymać końcową objętość, jak określono w Tabeli 1.
 - Dodać powoli potrzebną objętość rekonstruowanego roztworu z kroku 3) do worka infuzyjnego (uniknąć spienienia w worku).
- 7) Ostrożnie odwrócić strzykawkę lub worek infuzyjny, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać. Po rozcieńczeniu sporadycznie może pojawić się niewielka flokulacja (opisywana jako cienkie, półprzezroczyste włókna), gdyż jest to roztwór białka.
- 8) Podczas podawania rozcieńczony roztwór musi być przefiltrowany przez wbudowany filtr o średnicy porów $0,2 \mu\text{m}$, o małej zdolności wiązania białek.
- 9) Po zakończonej infuzji zestaw infuzyjny należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań z taką samą szybkością, z jaką przeprowadzono ostatnią część infuzji.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących olipudazy alfa, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle nowych dostępnych danych na temat reakcji anafilaktycznych pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń, w tym przypadku z dodatnich reakcji po ponownym podaniu leku pomimo przeprowadzonego odczulania, PRAC uznaje, że otrzymano nowe informacje dotyczące występowania reakcji anafilaktycznych, które należy udostępnić osobom przepisującym produkt. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających olipudazę alfa należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących olipudazy alfa CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną olipudazę alfa pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.