PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xenpozyme 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg olipudázy alfa*.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 4 mg olipudázy alfa v 1 ml. Obsah každé injekční lahvičky musí být před použitím naředěn (viz bod 6.6).

*Olipudáza alfa je rekombinantní lidská kyselá sfingomyelináza produkovaná v buňkách vaječníků křečíka čínského (CHO) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,02 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xenpozyme je indikován jako enzymatická substituční terapie k léčbě projevů deficitu kyselé sfingomyelinázy (ASMD) mimo centrální nervový systém (CNS) u pediatrických a dospělých pacientů s typem A/B nebo typem B.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Xenpozyme má probíhat pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou ASMD nebo jiných dědičných metabolických poruch. Infuzi přípravku Xenpozyme má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnut potenciálně závažné reakce, jako jsou závažné systémové hypersenzitivní reakce.

Dávkování

Rychlý metabolismus nastřádaného sfingomyelinu (SM) zprostředkovaný olipudázou alfa vede k tvorbě prozánětlivých produktů rozkladu, které mohou vyvolat reakce spojené s infuzí a/nebo přechodné zvýšení jaterních enzymů. Režim eskalace dávky může minimalizovat většinu těchto nežádoucích účinků (viz bod 5.3).

Dávka přípravku Xenpozyme je založena na aktuální tělesné hmotnosti u pacienta s indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) ≤ 30 nebo na optimální tělesné hmotnosti u pacienta s BMI > 30 (viz bod pro pacienty s BMI > 30).

Dospělí

Fáze eskalace dávky
Doporučená úvodní dávka přípravku Xenpozyme u dospělých pacientů je 0,1 mg/kg* (pro další informace viz bod Vynechané dávky) a následně má být dávka zvyšována dle režimu eskalace dávky uvedeného v tabulce 1:

Tabulka 1: Režim eskalace dávky u dospělých pacientů

Dospělí pacienti (≥ 18 let)	
První dávka (Den 1/Týden 0)	0,1 mg/kg*
Druhá dávka (Týden 2)	0,3 mg/kg*
Třetí dávka (Týden 4)	0,3 mg/kg*
Čtvrtá dávka (Týden 6)	0,6 mg/kg*
Pátá dávka (Týden 8)	0,6 mg/kg*
Šestá dávka (Týden 10)	1 mg/kg*
Sedmá dávka (Týden 12)	2 mg/kg*
Osmá dávka (Týden 14)	3 mg/kg* (doporučená udržovací dávka)

* U pacientů s BMI ≤ 30 bude použita aktuální tělesná hmotnost. U pacientů s BMI > 30 bude použita optimální tělesná hmotnost, jak je popsáno níže.

Udržovací fáze
Doporučená udržovací dávka přípravku Xenpozyme je 3 mg/kg* každé 2 týdny.
* U pacientů s BMI ≤ 30 bude použita aktuální tělesná hmotnost. U pacientů s BMI > 30 bude použita optimální tělesná hmotnost, jak je popsáno níže.

Pediatrická populace

Fáze eskalace dávky
Doporučená úvodní dávka přípravku Xenpozyme u pediatrických pacientů je 0,03 mg/kg* a následně má být dávka zvyšována dle režimu eskalace dávky uvedeného v tabulce 2:

Tabulka 2: Režim eskalace dávky u pediatrických pacientů

Pediatričtí pacienti (0 až < 18 let)	
První dávka (Den 1/Týden 0)	0,03 mg/kg*
Druhá dávka (Týden 2)	0,1 mg/kg*
Třetí dávka (Týden 4)	0,3 mg/kg*
Čtvrtá dávka (Týden 6)	0,3 mg/kg*
Pátá dávka (Týden 8)	0,6 mg/kg*
Šestá dávka (Týden 10)	0,6 mg/kg*
Sedmá dávka (Týden 12)	1 mg/kg*
Osmá dávka (Týden 14)	2 mg/kg*
Devátá dávka (Týden 16)	3 mg/kg* (doporučená udržovací dávka)

* U pacientů s BMI ≤ 30 bude použita aktuální tělesná hmotnost. U pacientů s BMI > 30 bude použita optimální tělesná hmotnost, jak je popsáno níže.

Udržovací fáze
Doporučená udržovací dávka přípravku Xenpozyme je 3 mg/kg* každé 2 týdny.
* U pacientů s BMI ≤ 30 bude použita aktuální tělesná hmotnost. U pacientů s BMI > 30 bude použita optimální tělesná hmotnost, jak je popsáno níže.

Pacienti s BMI > 30

U dospělých a pediatrických pacientů s BMI > 30 se tělesná hmotnost, která se používá k výpočtu dávky přípravku Xenpozyme, stanoví pomocí následující metody (pro fázi eskalace dávky a udržovací fázi).
Tělesná hmotnost (kg), která se má použít pro výpočet dávky = 30 × (skutečná výška v m)^2

Příklad:
Pro pacienta s:
BMI 38
tělesnou hmotností 110 kg
výškou 1,7 m
Dávka, která má být podána, bude vypočítána s použitím tělesné hmotnosti 30 × 1,7^2 = 86,7 kg.

Vynechané dávky

Dávka se považuje za vynechanou, pokud není podána do 3 dnů od plánovaného data. V případě vynechání dávky přípravku Xenpozyme má být další dávka podána co nejdříve, jak je popsáno níže. Poté je třeba naplánovat další dávku v intervalu 2 týdnů od data posledního podání.

Během fáze eskalace dávky
- Pokud dojde k vynechání 1 infuze: před obnovením eskalace dávky u dospělých pacientů (tabulka 1) nebo u pediatrických pacientů (tabulka 2) má být podána poslední tolerovaná dávka.
- Pokud dojde k vynechání 2 po sobě jdoucích infuzí: před obnovením eskalace dávky podle tabulky 1 nebo tabulky 2 má být podána dávka o jednu úroveň nižší než poslední tolerovaná dávka (s použitím minimální dávky 0,3 mg/kg).
- Pokud dojde k vynechání 3 nebo více po sobě jdoucích infuzí: eskalace dávky má být obnovena s použitím dávky 0,3 mg/kg podle tabulky 1 nebo tabulky 2.

Při podání další plánované infuze po vynechané dávce, pokud je podávána dávka 0,3 nebo 0,6 mg/kg, má být tato dávka podána dvakrát podle tabulky 1 a tabulky 2.

Během udržovací fáze
- Pokud dojde k vynechání udržovací infuze: má být podána udržovací dávka a harmonogram léčby má být odpovídajícím způsobem upraven.
- Pokud dojde k vynechání 2 po sobě jdoucích udržovacích infuzí: má být podána dávku o jednu úroveň nižší než udržovací dávka (např. 2 mg/kg). Následně pak má být během další infuze podána udržovací dávka (3 mg/kg) každé 2 týdny.
- Pokud dojde k vynechání 3 nebo více po sobě jdoucích udržovacích infuzí: eskalace dávky má být obnovena při dávce 0,3 mg/kg podle tabulky 1 nebo tabulky 2.

Monitorování hladin aminotransferáz

Hladiny aminotransferáz (alaninaminotransferáza [ALT] a aspartátaminotransferáza [AST]) mají být stanoveny před zahájením léčby a sledovány během každé fáze eskalace dávky (viz bod 4.4). Pokud jsou hladiny aminotransferáz před infuzí zvýšené nad výchozí hodnotu a > 2násobek horní hranice normálu (ULN), lze dávku přípravku Xenpozyme upravit (opakovat nebo snížit předchozí dávku) nebo lze léčbu dočasně přerušit v závislosti na stupni zvýšení aminotransferáz. Pokud je u pacienta nutná úprava dávky nebo přerušení léčby, má být léčba znovu zahájena podle schématu zvyšování dávky uvedeného v tabulce 1 a v tabulce 2 pro dospělé resp. pediatrické pacienty, a podle doporučení v případě vynechaných dávek (viz bod Vynechané dávky).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Xenpozyme je určen pouze k intravenóznímu podání. Infuze mají být podávány postupně, nejlépe pomocí infuzní pumpy.

Pokyny k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Po rekonstituci a naředění se roztok podává formou intravenózní infuze. Rychlost infuze se smí během infuze postupně zvyšovat pouze v případě, že nedochází k reakcím spojeným s infuzí (v případě reakcí spojených s infuzí, viz bod 4.4). Rychlost a doba trvání infuze (± 5 min) jsou pro každý krok infuze podrobně uvedeny v tabulce 3 a v tabulce 4:

Tabulka 3: Rychlost infuze a doba trvání infuze u dospělých pacientů

Dávka (mg/kg)	Rychlost infuze Doba trvání infuze				Přibližná doba trvání infuze
	krok 1	krok 2	krok 3	krok 4	
0,1	20 ml/h po dobu 20 min	60 ml/h po dobu 15 min	NA	NA	35 min
0,3 až 3	3,33 ml/h po dobu 20 min	10 ml/h po dobu 20 min	20 ml/h po dobu 20 min	33,33 ml/h po dobu 160 min	220 min

h: hodina; min: minuta; NA: neuplatňuje se

Tabulka 4: Rychlost infuze a doba trvání infuze u pediatrických pacientů

<table>
<tr><td rowspan="2">Dávka (mg/kg)</td><td colspan="4">Rychlost infuze
Doba trvání infuze</td><td rowspan="2">Přibližná doba trvání infuze</td></tr>
<tr><td>krok 1</td><td>krok 2</td><td>krok 3</td><td>krok 4</td></tr>
<tr><td>0,03</td><td>0,1 mg/kg/h
po celou dobu trvání infuze</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>18 min</td></tr>
<tr><td>0,1</td><td>0,1 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td>0,3 mg/kg/h
po zbývající dobu</td><td>NA</td><td>NA</td><td>35 min</td></tr>
<tr><td>0,3</td><td>0,1 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td>0,3 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td>0,6 mg/kg/h
po zbývající dobu</td><td>NA</td><td>60 min</td></tr>
<tr><td>0,6</td><td rowspan="4">0,1 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td rowspan="4">0,3 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td rowspan="4">0,6 mg/kg/h
po dobu 20 min</td><td rowspan="4">1 mg/kg/h
po zbývající dobu</td><td>80 min</td></tr>
<tr><td>1</td><td>100 min</td></tr>
<tr><td>2</td><td>160 min</td></tr>
<tr><td>3</td><td>220 min</td></tr>
</table>

h: hodina; min: minuta; NA: neuplatňuje se

Během infuze je třeba sledovat známky a příznaky reakcí spojených s infuzí (IAR), jako jsou bolest hlavy, kopřivka, pyrexie, nauzea a zvracení a jiné známky nebo příznaky hypersenzitivity. V závislosti na závažnosti příznaků může být infuze zpomalena, pozastavena nebo přerušena a podle potřeby zahájena vhodná léčba.

V případě závažné hypersenzitivity a/nebo anafylaktické reakce se musí léčba přípravkem Xenpozyme okamžitě přerušit (viz bod 4.4).

Na konci infuze (jakmile je stříkačka nebo infuzní vak prázdný), je třeba infuzní hadičku propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí jako při poslední část infuze.

Domácí infuze během udržovací fáze

U pacientů s udržovací dávkou, kteří své infuze dobře snášejí, lze zvážit domácí infuzi pod dohledem zdravotnického pracovníka. Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuzi lze učinit až po zhodnocení a doporučení předepisujícím lékařem. Při podávání přípravku Xenpozyme musí být okamžitě dostupná odpovídající lékařská podpora, včetně personálu vyškoleného ke zvládání nouzových situací. V případě anafylaktické nebo jiné akutní reakce je nutné okamžitě přerušit infuzi přípravku Xenpozyme, zahájit vhodnou léčbu a vyhledat lékaře. V případě závažné hypersenzitivní reakce mají být následné infuze podávány pouze v prostředí, kde jsou k dispozici vhodná resuscitační opatření. Dávka a rychlost infuze mají při domácí infuzi zůstat konstantní a nesmí se měnit bez dohledu předepisujícího lékaře. V případě vynechání dávek nebo opoždění infuze je třeba kontaktovat předepisujícího lékaře.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na olipudázu alfa nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Absence přenosu hematoencefalickou bariérou

Neočekává se, že by přípravek Xenpozyme procházel hematoencefalickou bariérou nebo moduloval CNS projevy onemocnění.

Reakce spojené s infuzí (IAR)

V klinických studiích se IAR vyskytly přibližně u 58 % pacientů léčených přípravkem Xenpozyme. Tyto IAR zahrnovaly hypersenzitivní reakce a reakce akutní fáze (viz bod 4.8). Nejčastějšími IAR byly bolest hlavy, kopřivka, pyrexie, nauzea a zvracení (viz bod 4.8). IAR se obvykle vyskytly během infuze a do 24 hodin od ukončení infuze.

Hypersenzitivita/anafylaxe

U pacientů léčených přípravkem Xenpozyme byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). V klinických studiích se hypersenzitivní reakce objevily u 7 (17,5 %) dospělých a 9 (45 %) pediatrických pacientů včetně jednoho pediatrického pacienta, u něhož se vyskytla anafylaxe.

Léčba

Pacienti mají být během infuze a po přiměřenou dobu po infuzi pečlivě sledováni na základě posouzení klinického stavu. Pacienti musí být informováni o možných příznacích hypersenzitivity/anafylaxe a musí být poučeni, aby v případě výskytu příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Léčba IAR má být založena na závažnosti známek a příznaků a může zahrnovat dočasné přerušení infuze přípravku Xenpozyme, snížení rychlosti infuze a/nebo vhodnou léčbu.

V případě výskytu závažné hypersenzitivity nebo anafylaxe se musí podávání přípravku Xenpozyme okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. Pacient, který v klinické studii prodělal anafylaxi, podstoupil individuálně přizpůsobený postup desenzibilizace, který mu umožnil obnovit dlouhodobou léčbu přípravkem Xenpozyme v doporučené udržovací dávce. Předepisující lékař má vzít v úvahu rizika a přínosy opětovného podávání přípravku Xenpozyme po anafylaxi nebo závažné hypersenzitivní reakci. Pokud po anafylaxi předepisující lékař zvažuje opětovné nasazení přípravku Xenpozyme, má kontaktovat místního zástupce společnosti Sanofi a požádat o radu ohledně opětovného podání. U takových pacientů je třeba při opětovném podání přípravku Xenpozyme postupovat s maximální opatrností a musí být k dispozici vhodná resuscitační opatření.

V případě mírné nebo středně závažné IAR může být rychlost infuze zpomalena nebo dočasně zastavena, doba trvání jednotlivých kroků infuze prodloužena a/nebo může být snížena dávka přípravku Xenpozyme. Vyžaduje-li stav pacienta snížení dávky, má být opětovné zvýšení dávky prováděno podle režimu eskalace dávky popsaného v tabulce 1 a tabulce 2 pro dospělé resp. pediatrické pacienty (viz bod 4.2).

Pacienti mohou být premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a/nebo glukokortikoidy, aby se předešlo alergickým reakcím nebo se snížil jejich výskyt.

Imunogenita

V průběhu klinických studií byla u dospělých a pediatrických pacientů hlášena tvorba protilékových protilátek (ADA) (viz bod 4.8). IAR a hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout nezávisle na vzniku ADA. Většina IAR a hypersenzitivních reakcí byla mírná nebo středně závažná a k jejich zvládnutí dostačovaly standardní klinické postupy.
U pacientů s předchozí závažnou hypersenzitivní reakcí na olipudázu alfa lze zvážit testování na IgE ADA.
Zatímco v klinických studiích nebyla hlášena žádná ztráta účinnosti, lze v případě, že pacienti neodpovídají na léčbu, zvážit vyšetření IgG ADA.

Přechodné zvýšení aminotransferáz

Během fáze eskalace dávky přípravku Xenpozyme v klinických studiích bylo hlášeno přechodné zvýšení aminotransferáz (ALT nebo AST) během 24 až 48 hodin po infuzi (viz bod 4.8). V době další plánované infuze se tyto zvýšené hladiny aminotransferáz obecně vrátily na hladiny pozorované před infuzí přípravku Xenpozyme.

Hladiny aminotransferáz (ALT a AST) je nutno stanovit během 1 měsíce před zahájením léčby přípravkem Xenpozyme (viz bod 4.2). Během eskalace dávky nebo při obnovení léčby po vynechaných dávkách je třeba stanovit hladinu aminotransferáz do 72 hodin před další plánovanou infuzí přípravku Xenpozyme. Pokud je během fáze eskalace dávky buď výchozí nebo předinfuzní hladina aminotransferáz > 2násobek ULN, je třeba provést další stanovení hladiny aminotransferáz do 72 hodin po ukončení infuze. Pokud jsou předinfuzní hladiny aminotransferáz zvýšené nad výchozí hodnotu a > 2násobek ULN, lze dávku přípravku Xenpozyme upravit (opakovat nebo snížit předchozí dávku) nebo lze léčbu dočasně přerušit v závislosti na stupni zvýšení aminotransferáz (viz bod 4.2). Po dosažení doporučené udržovací dávky lze testování aminotransferáz provádět jako součást rutinní klinické léčby ASMD.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,02 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého nebo dospívajícího, který činí 2 g sodíku a ≤ 0,38 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro děti do 16 let.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k tomu, že je olipudáza alfa rekombinantní lidský protein, není pravděpodobné, že by se podílela na lékových interakcích zprostředkovaných cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje o použití olipudázy alfa u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Xenpozyme se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod.

Kojení

Není známo, zda se olipudáza alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Neexistují dostatečné informace o vylučování olipudázy alfa do mateřského mléka u zvířat. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Xenpozyme.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích olipudázy alfa na fertilitu u mužů a žen. Údaje u zvířat nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vhledem k tomu, že v klinických studiích byla hlášena hypotenze, může mít přípravek Xenpozyme malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Závažnými nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Xenpozyme byly případy extrasystol v souvislosti s anamnézou kardiomyopatie u 1 (2,5 %) dospělého pacienta a po 1 případu (5,0 %) anafylaktické reakce, kopřivky, vyrážky, hypersenzitivity a zvýšené hladiny alaninaminotransferázy u pediatrického pacienta. Incidence závažných IAR souvisejících s hypersenzitivitou byla vyšší u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) byly bolest hlavy (31,7 %), pyrexie (25 %), kopřivka (21,7 %), nauzea (20 %), zvracení (16,7 %), bolest břicha (15 %), myalgie (11,7 %), pruritus (10 %) a zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu (10 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti ze 4 klinických studií (studie snášenlivosti u dospělých pacientů, ASCEND, ASCEND-Peds a prodloužená studie u dospělých a pediatrických pacientů) zahrnovala celkem 60 pacientů (40 dospělých a 20 pediatrických pacientů) léčených přípravkem Xenpozyme v dávkách až 3 mg/kg každé 2 týdny.

Nežádoucí účinky hlášené ve sdružené analýze údajů o bezpečnosti z klinických studií jsou uvedeny v tabulce 5 podle tříd orgánových systémů, seřazené podle frekvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů léčených přípravkem Xenpozyme ve sdružené analýze klinických studií

Třída orgánových systémů	**Frekvence**	
	Velmi časté	Časté
Poruchy imunitního systému		Anafylaxe a hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Poruchy oka		Oční hyperemie, oční diskomfort, svědění oka
Srdeční poruchy		Palpitace, tachykardie
Cévní poruchy		Hypotenze, návaly horka, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngeální edém, otok faryngu, pocit zúžení hrdla, sípot, podráždění laryngu, dyspnoe, podráždění v krku
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha, zvracení	Průjem, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort, gastrointestinální bolest
Poruchy jater a žlučových cest		Bolest jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kopřivka, pruritus	Angioedém, fixní výsev, vyrážka, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, svědící vyrážka, morbiliformní vyrážka, makula, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Bolest kostí, artralgie, bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Bolest, třesavka, bolest v místě katétru, lokální reakce spojená s katétrem, pruritus v místě katétru, zduření v místě katétru, únava, astenie
Vyšetření	Zvýšení C-reaktivního proteinu	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, feritin v séru zvýšený, C-reaktivní protein abnormální, tělesná teplota zvýšená

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí (IAR), včetně hypersenzitivních/anafylaktických reakcí

IAR byly hlášeny u 55 % dospělých a u 65 % pediatrických pacientů. Nejčastěji hlášenými příznaky IAR u dospělých pacientů byly bolest hlavy (22,5 %), nauzea (15 %), kopřivka (12,5 %), artralgie (10 %), myalgie (10 %), pyrexie (10 %), pruritus (7,5 %) zvracení (7,5 %) a bolest břicha (7,5 %). Nejčastěji hlášenými příznaky IAR u pediatrických pacientů byly pyrexie (40 %), kopřivka (35 %), zvracení (30 %), bolest hlavy (20 %), nauzea (20 %) a vyrážka (15 %). IAR se obvykle vyskytovaly během infuze a 24 hodin po ukončení infuze.

IAR související s hypersenzitivitou, včetně anafylaxe, se v klinických studiích vyskytly u 26,7 % pacientů, u 17,5 % dospělých a u 45 % pediatrických pacientů. Nejčastěji hlášenými příznaky IAR souvisejícími s hypersenzitivitou byly kopřivka (20 %), pruritus (6,7 %), erytém (6,7 %) a vyrážka (5 %).

U jednoho pediatrického pacienta v klinických studiích došlo k těžké anafylaktické reakci. Nezávisle na programu klinické studie se rovněž vyskytly 2 případy anafylaktické reakce u 16měsíčního pacienta s ASMD typu A léčeného přípravkem Xenpozyme. U obou pacientů byly zjištěny IgE protilátky proti olipudáze alfa.

U 2 dospělých a 3 pediatrických pacientů byly příznaky IAR spojeny se změnami laboratorních parametrů (např. C-reaktivní protein, hodnota feritinu), což svědčí o reakci akutní fáze.

Zvýšení aminotransferáz

U některých pacientů léčených přípravkem Xenpozyme došlo během fáze eskalace dávky v klinických studiích k přechodnému zvýšení aminotransferáz (ALT nebo AST) v průběhu 24 až 48 hodin po infuzi. Zvýšené hladiny aminotransferáz se do příští plánované infuze obecně vrátily na předchozí hodnoty před infuzí.
Celkově se po 52 týdnech léčby přípravkem Xenpozyme průměrná hodnota ALT snížila o 45,9 % a průměrná hodnota AST se snížila o 40,2 % ve srovnání s výchozím stavem. U dospělých pacientů mělo všech 16 pacientů se zvýšenou výchozí hodnotou ALT hodnotu ALT v normálním rozmezí a 10 z 12 pacientů se zvýšenou výchozí hodnotou AST mělo hodnotu AST v normálním rozmezí.

Imunogenita

Celkově se u 16 ze 40 (40 %) dospělých pacientů a u 13 z 20 (65 %) pediatrických pacientů léčených přípravkem Xenpozyme vytvořily během léčby protilékové protilátky (ADA). Medián doby do sérokonverze od první infuze přípravku Xenpozyme činil přibližně 33 týdnů u dospělých a 10 týdnů u pediatrických pacientů. Většina ADA-pozitivních pacientů (11 z 16 dospělých pacientů a 8 ze 13 pediatrických pacientů) měla nízkou odpověď ADA (≤ 400) nebo se vrátila na ADA-negativní stav. Čtyři ze 16 dospělých ADA-pozitivních pacientů a 5 ze 13 pediatrických ADA-pozitivních pacientů měli neutralizační protilátky (NAb), které inhibovaly aktivitu olipudázy alfa. U šesti pacientů se vyvinuly NAb v jednom časovém bodě a 3 pacienti vykazovali intermitentní odpověď. U jednoho pediatrického pacienta došlo k zesílení ADA odpovědi léčbou. U jednoho pediatrického pacienta došlo k anafylaktické reakci a k tvorbě IgE ADA a IgG ADA s maximálním (peak) titrem 1 600.

Nebyl pozorován žádný účinek ADA na farmakokinetiku a účinnost přípravku Xenpozyme u dospělé a pediatrické populace. U pacientů, u nichž došlo k tvorbě ADA během léčby, byl zaznamenán vyšší procentuální podíl pacientů s výskytem IAR během léčby (včetně hypersenzitivních reakcí) ve srovnání s pacienty, u nichž k tvorbě ADA nedošlo (75,9 % vs. 41,9 %).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Xenpozyme u pediatrických a dospělých pacientů byl podobný, s výjimkou vyšší incidence IAR souvisejících s hypersenzitivitou u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými.

Dlouhodobé používání
Všeobecně byl profil nežádoucích účinků u dospělých a pediatrických pacientů při dlouhodobém používání podobný těm, které byly pozorovány během prvního roku léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum při předávkování přípravkem Xenpozyme. Zvládání nežádoucích účinků spojených s přípravkem Xenpozyme viz body 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy;
ATC kód: A16AB25

Mechanismus účinku

Olipudáza alfa je rekombinantní lidská kyselá sfingomyelináza, která snižuje akumulaci sfingomyelinu (SM) v orgánech pacientů s deficitem kyselé sfingomyelinázy (ASMD).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Xenpozyme byla hodnocena ve 3 klinických studiích (studie ASCEND u dospělých pacientů, studie ASCEND-Peds u pediatrických pacientů a prodloužená studie u dospělých a pediatrických pacientů), do kterých bylo zařazeno celkem 61 pacientů s ASMD.

Klinická studie u dospělých pacientů

Studie ASCEND je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II/III s opakovanými dávkami u dospělých pacientů s ASMD typu A/B a B. Celkem 36 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k podávání buď přípravku Xenpozyme nebo placeba. Léčba byla v obou skupinách podávána formou intravenózní infuze jednou za 2 týdny. U pacientů léčených přípravkem Xenpozyme byla dávka titrována z 0,1 mg/kg na cílovou dávku 3 mg/kg. Studie byla rozdělena do 2 po sobě jdoucích období: randomizované placebem kontrolované, dvojitě zaslepené období primární analýzy (PAP), která trvalo do 52. týdne, po kterém následovalo období prodloužené léčby (ETP) v průběhu až 4 let.
Pacienti randomizovaní v období PAP do ramene s placebem byli v období ETP převedeni na aktivní léčbu s cílem dosáhnout cílové dávky 3 mg/kg, zatímco pacienti původně zařazení do ramene s přípravkem Xenpozyme pokračovali v dosavadní léčbě.

Pacienti zařazení do studie měli difúzní kapacitu plic pro oxid uhelnatý (DLCO) ≤ 70 % predikované normální hodnoty, objem sleziny ≥ 6násobek normálu (MN) stanovený pomocí magnetické rezonance (MRI) a skóre související se splenomegalií (SRS) ≥ 5. Celkově byly výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění podobné mezi oběma léčebnými skupinami. Medián věku pacientů byl 30 let (rozmezí: 18–66 let). Průměrný věk (směrodatná odchylka, SD) při diagnóze ASMD byl 18 (18,4) let. Na začátku byly neurologické projevy pozorované u 9 z 36 dospělých pacientů (25 %) v souladu s klinickou diagnózou ASMD typu A/B. Zbývajících 27 pacientů mělo klinickou diagnózu konzistentní s ASMD typu B.

Tato studie zahrnovala 2 oddělené primární cílové parametry účinnosti: procentuální změnu DLCO (v % predikovaného normálu hodnoty) a objemu sleziny (v MN) na základě měření pomocí MRI od výchozího stavu do 52. týdne. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly procentuální změnu objemu jater (v MN) a počet krevních destiček od výchozího stavu do 52. týdne. Hodnotily se také farmakodynamické parametry (hladiny ceramidu a lysosfingomyelinu [deacylovaná forma SM]).

Během 52týdenního období primární analýzy bylo ve skupině s přípravkem Xenpozyme pozorováno zlepšení průměrné procentuální změny v % predikované DLCO ($p=0,0004$) a objemu sleziny ($p<0,0001$), jakož i průměrného objemu jater ($p<0,0001$) a počtu krevních destiček ($p=0,0185$) ve srovnání se skupinou s placebem. Významné zlepšení průměrné procentuální změny v % predikované

DLCO, objemu sleziny, objemu jater a počtu krevních destiček bylo zaznamenáno ve 26. týdnu léčby, což bylo první hodnocení po podání dávky. Výsledky PAP v 52. týdnu jsou podrobně popsány v tabulce 6.

Tabulka 6: Výchozí průměrné hodnoty (SD) cílových parametrů účinnosti a průměrná procentuální změna od výchozího stavu do 52. týdne za použití metody nejmenších čtverců (LS)

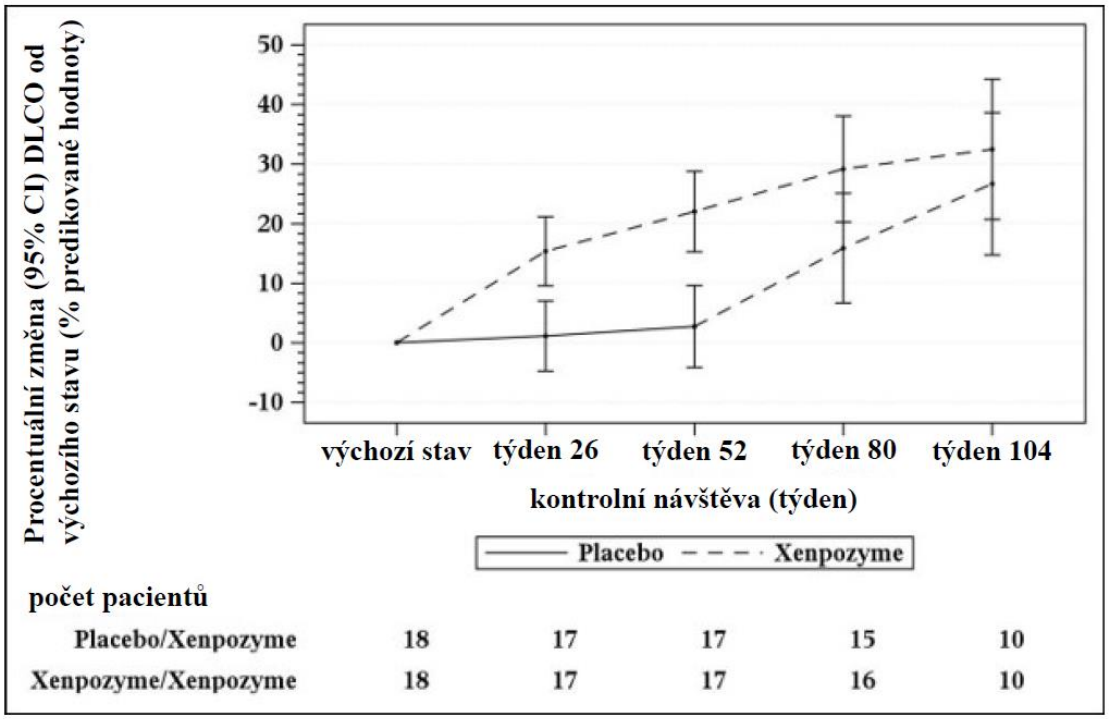
	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Rozdíl [95% CI]	Hodnota p*
Primární cílové parametry				
Průměrné % predikované výchozí DLCO	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentuální změna v % predikované DLCO od výchozího stavu do 52. týdne	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Průměrný výchozí objem sleziny (MN)	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Procentuální změna objemu sleziny od výchozího stavu do 52. týdne	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
Sekundární cílové parametry				
Průměrný výchozí objem jater (MN)	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Procentuální změna objemu jater od výchozího stavu do 52. týdne	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Průměrný výchozí počet krevních destiček (10^9/l)	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Procentuální změna počtu krevních destiček od výchozího stavu do 52. týdne	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

* Statisticky významné po úpravě multiplicity

Navíc lysosfingomyelin, který je podstatně zvýšený v plazmě pacientů s ASMD, významně poklesl, což odráží snížení obsahu sfingomyelinu ve tkáni. LS průměrná procentuální změna předinfuzní hladiny lysosfingomyelinu v plazmě od výchozího stavu do 52. týdne (SE) byla 77,7 % (3,9) ve skupině léčené přípravkem Xenpozyme ve srovnání s 5,0 % (4,2) ve skupině s placebem. Obsah sfingomyelinu v játrech, hodnocený na základě histopatologie, poklesl ve skupině léčené přípravkem Xenpozyme od výchozího stavu do 52. týdne o 92,0 % (SE: 8,1) [ve srovnání s +10,3 % (SE: 7,8) ve skupině s placebem].

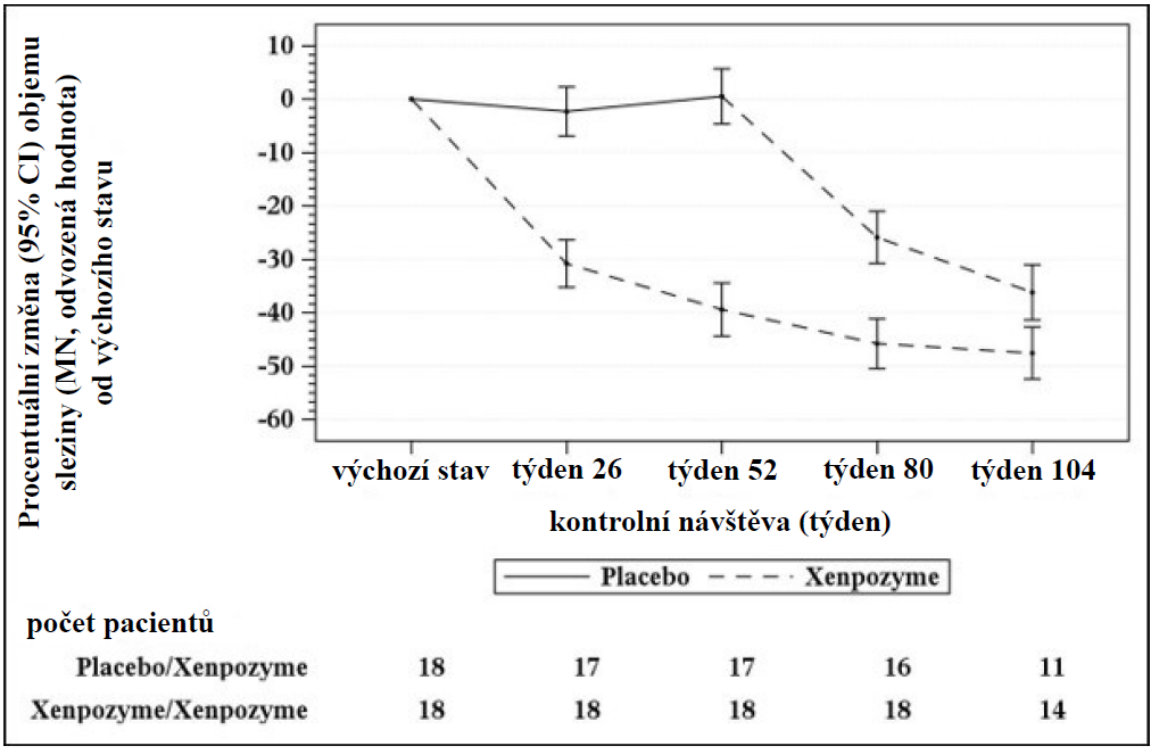
Sedmnáct z 18 pacientů, kteří dříve dostávali placebo, a 18 z 18 pacientů dříve léčených přípravkem Xenpozyme po dobu 52 týdnů (PAP), zahájilo nebo pokračovalo v léčbě přípravkem Xenpozyme po dobu až 4 let. Trvalé účinky přípravku Xenpozyme na cílové parametry účinnosti až do 104. týdne jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2 a v tabulce 7.

Obrázek 1: Grafické znázornění LS průměrů (95% CI) procentuálních změn DLCO (% predikované hodnoty) od výchozího stavu do 104. týdne – populace mITT



Svislé sloupce představují 95% CI pro LS průměry.
LS průměry a 95% CI vychází ze smíšeného modelu pro opakovaná měření s použitím dat až do 104. týdne.
Pacienti ve skupině placebo/Xenpozyme dostávali placebo až do 52. týdne a poté byli převedeni na přípravek Xenpozyme.

Obrázek 2: Grafické znázornění LS průměrů (95% CI) procentuálních změn objemu sleziny (MN) od výchozího stavu do 104. týdne – populace mITT



Svislé sloupce představují 95% CI pro LS průměry.
LS průměry a 95% CI vychází ze smíšeného modelu pro opakovaná měření s použitím dat až do 104. týdne.
Pacienti ve skupině placebo/Xenpozyme dostávali placebo až do 52. týdne a poté byli převedeni na přípravek Xenpozyme.

Tabulka 7 – LS průměr procentuální změny (SE) objemu jater (MN) a počtu krevních destiček (10^9/l) u pacientů léčených přípravkem Xenpozyme po dobu 104 týdnů

	Skupina s předchozí léčbou olipudázou alfa	
	52. týden (začátek ETP)	104. týden
n Procentuální změna objemu jater (SD)	17 -27,8 (2,5)	14 -33,4 (2,2)
n Procentuální změna počtu krevních destiček (SD)	18 16,6 (4,0)	13 24,9 (6,9)

n: počet pacientů

Prodloužená studie u dospělých pacientů
Pět dospělých pacientů, kteří se účastnili otevřené studie se zvyšující se dávkou u pacientů s ASMD, pokračovalo v léčbě v otevřené prodloužené studii a dostávalo přípravek Xenpozyme po dobu až > 7 let. U dospělých pacientů bylo v průběhu studie zaznamenáno trvalé zlepšení v % predikované DLCO, objemu sleziny a jater a v počtu krevních destiček ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Průměrná procentuální změna (SD) parametrů účinnosti do 78. měsíce ve srovnání s výchozím stavem

	Měsíc 78 (n=5)
Procentuální změna v % predikované DLCO (SD)	55,3 % (48,1)
Procentuální změna objemu sleziny (SD)	-59,5 % (4,7)
Procentuální změna objemu jater (SD)	-43,7 % (16,7)
Procentuální změna počtu krevních destiček (SD)	38,5 % (14,7)

n: počet pacientů

Pediatrická populace

Studie ASCEND-Peds (klinická studie fáze 1/2) je multicentrická, otevřená studie s opakovanými dávkami, která hodnotí bezpečnost a snášenlivost přípravku Xenpozyme podávaného po dobu 64 týdnů u pediatrických pacientů ve věku < 18 let s ASMD (typ A/B a B). Kromě uvedeného byly v 52. týdnu hodnoceny také exploratorní cílové parametry účinnosti, související s organomegalií, plicními a jaterními funkcemi a lineárním růstem.

Celkem u 20 pacientů (4 dospívající ve věku od 12 do < 18 let, 9 dětí ve věku od 6 do < 12 let a 7 kojenců/dětí < 6 let) byla provedena up-titrace přípravku Xenpozyme pomocí režimu eskalace dávky od 0,03 mg /kg do cílové dávky 3 mg/kg. Léčba byla podávána formou intravenózní infuze jednou za 2 týdny po dobu až 64 týdnů. Pacienti zařazení do studie měli objem sleziny ≥ 5 MN stanovený pomocí MRI. Pacienti byli rozloženi do všech věkových kategorií od 1,5 do 17,5 let, přičemž obě pohlaví byla zastoupena rovnoměrně. Průměrný věk (SD) při diagnóze ASMD byl 2,5 (2,5) let. Ve výchozím stavu byly neurologické projevy pozorovány u 8 z 20 pediatrických pacientů (40 %) v souladu s klinickou diagnózou ASMD typu A/B. Zbývajících 12 pacientů mělo klinickou diagnózu shodnou s ASMD typu B.

Léčba přípravkem Xenpozyme vedla ke zlepšení průměrné procentuální změny v % predikované DLCO, objemu sleziny a jater, počtu krevních destiček a lineární progrese růstu (stanoveno pomocí Z-skóre pro výšku) v 52. týdnu ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 9).

Tabulka 9: LS průměr procentuální změny (SE) nebo změna (SD) parametrů účinnosti (SE) do výchozího stavu do 52. týdne (všechny věkové kohorty)

	Výchozí hodnota (n=20)	52. týden (n=20)
Průměrné % predikované DLCO (SD) Procentuální změna v % predikované DLCO* 95% CI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Průměrný objem sleziny (MN) (SD) Procentuální změna objemu sleziny (v MN) 95% CI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Průměrný objem jater (MN) (SD) Procentuální změna objemu jater (v MN) 95% CI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Průměrný počet krevních destiček (10^9/L) (SD) Procentuální změna počtu krevních destiček 95% CI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Průměrná hodnota Z-skóre pro výšku (SD) Změna Z-skóre pro výšku* 95% CI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38; 0,73)

* DLCO byla hodnocena u 9 pediatrických pacientů ve věku ≥ 5 let, kteří byli schopni absolvovat test, změna Z-skóre pro výšku byla hodnocena u 19 pediatrických pacientů.

Kromě toho byl LS průměr předinfuzní hladiny ceramidu a lysosfingomyelinu v plazmě snížen o 57 % (SE: 5,1) resp. 87,2 % (SE: 1,3) po 52 týdnech léčby ve srovnání s výchozím stavem.

Účinky přípravku Xenpozyme na objem sleziny, objem jater, krevní destičky a Z-skóre pro výšku byly pozorovány ve všech pediatrických věkových kohortách zahrnutých do studie.

Prodloužená studie u pediatrických pacientů
Dvacet pediatrických pacientů, kteří se zúčastnili studie ASCEND-Peds, pokračovalo v léčbě v otevřené prodloužené studii a dostávali přípravek Xenpozyme v průběhu až 5 let.
U pediatrických pacientů bylo v průběhu studie až do 48. měsíce zaznamenáno trvalé zlepšení parametrů účinnosti (% predikované DLCO, objem sleziny a jater, počet krevních destiček, Z-skóre pro výšku a kostní věk) (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Průměrná procentuální změna nebo změna (SD) parametrů účinnosti od výchozího stavu do 48. měsíce (všechny věkové kohorty)

	48. měsíc
n Procentuální změna % predikované DLCO (SD)	5 60,3 (58,5)
n Procentuální změna objemu sleziny (SD)	7 -69,1 (4,1)
n Procentuální změna objemu jater (SD)	7 -55,4 (11,0)
n Procentuální změna počtu krevních destiček (SD)	5 35,8 (42,4)
n Změna Z-skóre pro výšku (SD)	5 2,3 (0,8)
n Změna kostního věku (měsíce) (SD)	7 18,5 (19,0)

n: počet pacientů

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xenpozyme u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě deficitu kyselé sfingomyelinázy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) olipudázy alfa byla hodnocena u 49 dospělých pacientů s ASMD ze všech klinických studií, kterým byla podávána jednorázová nebo opakovaná dávka. Při dávce 3 mg/kg podávané jednou za 2 týdny činila průměrná maximální koncentrace (C_{max}) (variační koeficient CV (%) a plocha pod křivkou koncentrace a času v průběhu dávkovacího intervalu ($AUC_{0-\tau}$) v ustáleném stavu 30,2 μg/ml (17 %), resp. 607 μg.h/ml (20 %).

Absorpce

Nedochází k žádné absorpci, protože přípravek Xenpozyme se podává intravenózně.

Distribuce

Odhadovaný průměrný (CV %) distribuční objem olipudázy alfa je 13,1 l (18 %).

Biotransformace

Olipudáza alfa je rekombinantní lidský enzym a předpokládá se, že bude eliminována proteolytickou degradací na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Průměrná (CV%) clearance olipudázy alfa je 0,331 l/h (22 %). Průměrný terminální poločas ($t_{1/2}$) se pohyboval v rozmezí od 31,9 do 37,6 hodin.

Linearita/nelinearita

Olipudáza alfa vykazovala lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek 0,03 až 3 mg/kg. Po režimu eskalace dávky z 0,1 na udržovací dávku 3 mg/kg podávanou jednou za 2 týdny došlo k minimální akumulaci plazmatických hladin olipudázy alfa.

Zvláštní populace

Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice olipudázy alfa na základě pohlaví.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že expozice u Asiatů (n=2) a u pacientů jiných ras (n=2) byla v rozmezí expozic pozorovaných u bělochů.

Starší osoby (≥ 65 let)

Populační farmakokinetická analýza nenaznačila rozdíl v expozici u starších osob (do klinických studií s přípravkem Xenpozyme byli zařazeni pouze 2 pacienti ve věku 65 až 75 let).

Pediatrická populace

Farmakokinetika olipudázy alfa byla hodnocena u 20 pediatrických pacientů, včetně 4 dospívajících pacientů, 9 dětských pacientů a 7 kojenců/malých dětí (tabulka 11). Expozice olipudáze alfa byla u pediatrických pacientů nižší než u dospělých pacientů. Tyto rozdíly však nebyly považovány za klinicky relevantní.

Tabulka 11: Průměrná hodnota (CV%) FK parametrů olipudázy alfa po podání 3 mg/kg jednou za 2 týdny dospívajícím, dětem a kojencům/malým dětem s ASMD

Věková skupina	Věk (roky)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (µg.h/ml)
Dospívající (n=4)	12 < 18	27,5 (8)	529 (7)
Děti (n=9)	6 < 12	24,0 (10)	450 (15)
Kojenci/malé děti (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Popisné statistiky představují post hoc odhady expozic v ustáleném stavu pomocí populační FK analýzy.
AUC0-τ: plocha pod křivkou koncentrace a času v průběhu dávkovacího intervalu;
C_{max}: maximální plazmatická koncentrace; n: celkový počet pacientů

Porucha funkce jater
Olipudáza alfa je rekombinantní protein a předpokládá se, že bude eliminována proteolytickou degradací. Proto se neočekává, že by zhoršená funkce jater ovlivnila farmakokinetiku olipudázy alfa.

Porucha funkce ledvin
Do studie ASCEND byli zařazeni 4 pacienti (11,1 %) s lehkou poruchou funkce ledvin (60 ml/min ≤ clearance kreatininu < 90 ml/min). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice olipudázy alfa. Vliv středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku olipudázy alfa není znám. Nepředpokládá se, že by se olipudáza alfa vylučovala ledvinami. Proto se nepředpokládá, že by porucha funkce ledvin ovlivnila farmakokinetiku olipudázy alfa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázové dávce a toxicity po opakovaných dávkách provedených na zvířatech divokého typu (myši, potkani, králíci, psi a opice) v dávkách 10krát vyšších než je maximální doporučená dávka u člověka (MRHD), neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící mutagenní a kancerogenní potenciál olipudázy alfa nebyly provedeny.

U myší knockoutovaných kyselou sfingomyelinázou (ASMKO) (model onemocnění ASMD) byla pozorována mortalita po podání jednotlivých dávek olipudázy alfa ≥ 3,3krát vyšších než MRHD ve formě intravenózní bolusové injekce. Studie s opakovanými dávkami však ukazují, že podávání olipudázy alfa prostřednictvím režimu eskalace dávky nevedlo k mortalitě související s látkou a snížilo závažnost dalších nálezů toxicity až do nejvyšší testované dávky odpovídající 10násobku MRHD.

Zvýšený výskyt exencefalie byl pozorován, když byly březí myši denně exponovány hladinám olipudázy alfa srovnatelným s expozicí u člověka při doporučené udržovací terapeutické dávce a frekvenci. Tato incidence byla o něco vyšší než historická kontrolní data. Význam tohoto pozorování pro člověka není znám. Denní intravenózní podávání olipudázy alfa březím králičím samicím nevedlo k malformacím nebo variacím plodu při expozicích výrazně převyšujících expozici u člověka při doporučené udržovací terapeutické dávce a frekvenci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methionin
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené lahvičky

48 měsíců.

Rekonstituovaný léčivý přípravek

Po rekonstituci sterilní vodou pro injekci byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).
Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit k okamžitému naředění, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před naředěním jsou odpovědností uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

Naředěný léčivý přípravek

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita po otevření před použitím (in-use stabilita) při použití v rozmezí od 0,1 mg/ml do 3,5 mg/ml prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a na dobu až 12 hodin (včetně doby infuze) při uchovávání při pokojové teplotě (do 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska se má naředěný léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě po naředění, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než
24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a následně 12 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (do 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) se silikonizovanou chlorobutylelastomerovou lyofilizační zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím (flip off) víčkem.

Balení obsahuje 1, 5, 10 nebo 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Infuze se mají podávat postupně, nejlépe s použitím infuzní pumpy.

Příprava dávkovacího roztoku

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se musí rekonstituovat sterilní vodou pro injekci, naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a poté podat intravenózní infuzí. Jednotlivé kroky rekonstituce a ředění musí být provedeny za aseptických podmínek. Během přípravy infuzního roztoku se nesmí používat filtrační zařízení. Dbejte na to, aby během rekonstituce a ředění nedocházelo k tvorbě pěny.

1) Určete potřebný počet injekčních lahviček k rekonstituci na základě individuální tělesné hmotnosti pacienta a předepsané dávky.
   Tělesná hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pro daného pacienta (v mg). Dávka pro pacienta (v mg) dělená 20 mg/injekční lahvičku = počet lahviček k rekonstituci. Pokud výsledný počet injekčních lahviček není celé číslo, zaokrouhlete nahoru na nejbližší celý počet injekčních lahviček.
2) Vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky nechte je přibližně 20 až 30 minut vytemperovat na pokojovou teplotu.
3) Rekonstituujte každou injekční lahvičku vstříknutím 5,1 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po vnitřní stěně lahvičky.
4) Naklánějte a otáčejte jemně každou injekční lahvičkou. Z jedné injekční lahvičky lze získat 4 mg/ml čirého, bezbarvého roztoku.
5) Vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok v injekčních lahvičkách kvůli přítomnosti pevných částí nebo změně barvy. Roztok přípravku Xenpozyme má být čirý a bezbarvý. Jakékoliv lahvičky obsahující neprůhledné částice nebo vykazující změnu barvy se nesmí použít.
6) Odeberte objem rekonstituovaného roztoku odpovídající předepsané dávce z příslušného počtu injekčních lahviček a nařeďte jej injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) ve stříkačce nebo infuzním vaku v závislosti na objemu infuze (pro doporučený celkový objem infuze na základě věku a/nebo tělesné hmotnosti pacienta viz tabulka 12).

Tabulka 12: Doporučené objemy infuze

	Tělesná hmotnost ≥ 3 kg až < 10 kg	Tělesná hmotnost ≥ 10 kg až < 20 kg	Tělesná hmotnost ≥ 20 kg (pediatričtí pacienti < 18 let)	Dospělí pacienti (≥ 18 let)
Dávka (mg/kg)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)
0,03	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	5	NA
0,1	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- Pro variabilní konečné objemy infuze na základě tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů (viz tabulka 12):
  - Připravte infuzní roztok o koncentraci 0,1 mg/ml přidáním 0,25 ml (1 mg) rekonstituovaného roztoku připraveného v kroku 3) a 9,75 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) v prázdné 10ml stříkačce.
  - Vypočítejte objem (ml) potřebný k získání dávky pro pacienta (mg).
    Příklad: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml

- Pokyny k naředění pro 5 ml ≤ celkový objem ≤ 20 ml pomocí stříkačky:
  - Pomalu vstřikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku po vnitřní stěně prázdné stříkačky.

- Pomalu přidávejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) až do získání požadovaného celkového objemu infuze (zabraňte tvorbě pěny ve stříkačce).

- Pokyny k naředění pro celkový objem ≥ 50 ml pomocí infuzního vaku:
  - Prázdný infuzní vak:
    - Pomalu vstřikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku z kroku 3) do sterilního infuzního vaku o vhodné velikosti.
    - Pomalu přidávejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), abyste získali požadovaný celkový objem infuze (zabraňte tvorbě pěny ve vaku).
  - Předplněný infuzní vak:
    - Odeberte z infuzního vaku předplněného injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) objem fyziologického roztoku, abyste získali konečný objem uvedený v tabulce 12.
    - Pomalu přidávejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku z kroku 3) do infuzního vaku (zabraňte tvorbě pěny ve vaku).

7) Stříkačku nebo infuzní vak jemně převraťte, aby se obsah promíchal. Netřepejte. Protože se jedná o proteinový roztok, dochází občas po naředění ke slabému vločkování (popsané jako tenká průsvitná vlákna).
8) Zředěný roztok musí být během podávání přefiltrován přes 0,2 μm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin.
9) Po dokončení infuze je třeba infuzní linku propláchnout roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí, jaká byla použita v poslední části infuze.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1659/001
EU/1/22/1659/002
EU/1/22/1659/003
EU/1/22/1659/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Xenpozyme na trh v každém členském státě se musí MAH dohodnout s národní regulační autoritou na obsahu a formátu edukačního programu, včetně způsobu a forem komunikace, distribuce a na jakýchkoli dalších aspektech programu.
Cílem edukačního programu je minimalizovat specifické bezpečnostní obavy.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Xenpozyme uváděn na trh, byly všem zdravotnickým pracovníkům (HCP) a pacientům/osobám pečujícím o pacienta, u nichž se očekává, že budou přípravek Xenpozyme předepisovat, vydávat nebo používat, poskytnuty následující edukační materiály, a to prostřednictvím odborných společností:

- Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky (HCP)
- Edukační materiály pro pacienty/osoby pečující o pacienta

1. Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky (HCP):

1.1 Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky včetně zdravotních sester:
Příručka pro zdravotnické pracovníky zahrnuje následující klíčové prvky:
- Na úvodní straně kontaktní údaje předepisujícího/ošetřujícího lékaře/centra, na kterých je možno kdykoliv zajistit přímý kontakt.
- Upozornění, aby si před zahájením léčby přečetli Souhrn údajů o přípravku (SmPC).
- Z důvodu zajištění povědomí o riziku imunogenity, jejím sledování a léčbě, obsahuje příručka následující informace:
  - Požadavek, aby zdravotničtí pracovníci/zdravotní sestry provádějící domácí infuzi byli před zahájením péče zaškoleni v poskytování neodkladné péče a měli připravené resuscitační vybavení.
  - Informace o známkách a příznacích reakcí spojených s infuzí (IAR), závažné hypersenzitivitě nebo anafylaxi a doporučených opatřeních pro zvládání nežádoucích účinků léčiva (ADR) v případě jejich výskytu.
  - Upozornění, že je třeba aplikovat pouze udržovací dávku (mg/kg) předepsanou ošetřujícím/předepisujícím lékařem.
- Pokyn kontaktovat předepisujícího/ošetřujícího lékaře, pokud se u pacienta vyskytly známky/příznaky IAR, hypersenzitivita, anafylaxe nebo pokud byla jedna či více infuzí vynechána nebo zpožděna.
- Vyšetření zdravotního stavu pacienta před podáním domácí infuze.
- Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního ošetření.
- Podrobnosti a pokyny k přípravě, rekonstituci, ředění a podávání přípravku, aby se předešlo riziku chyb v medikaci.
- Šablona výpočtu pro přípravu infuzního roztoku na základě předepsané udržovací dávky a tělesné hmotnosti pacienta s pokyny pro zaznamenání výpočtu a data infuze.
- Šablonu výpočtu lze použít jako základ evidence podrobností o infuzi ve zdravotnické dokumentaci pacienta.
- Připomenutí kontroly potřeby případného dalšího spotřebního materiálu.

2. Edukační materiály pro pacienty:

2.1 Karta pacienta pro pacienty/osoby pečující o pacienta
Karta pacienta obsahuje následující prvky:
- Instrukce pro pacienty/osoby pečující o pacienta, aby vyhledali neodkladnou lékařskou pomoc, pokud se během infuze a po infuzi objeví nebo zhorší jakékoliv známky a příznaky IAR, závažné hypersenzitivity nebo anafylaxe vyjmenované v kartě a aby tuto příhodu nahlásili předepisujícímu/ošetřujícímu lékaři.
- Kontaktní údaje předepisujícího/ošetřujícího lékaře/centra, na kterých je možno kdykoliv zajistit přímý kontakt.

- Připomenutí ženám ve fertilním věku, aby prodiskutovaly potřebu antikoncepčních opatření s předepisujícím/ošetřujícím lékařem.
- Připomenutí ženám ve fertilním věku, aby kontaktovaly svého předepisujícího/ošetřujícího lékaře, pokud mají podezření, že by mohly být těhotné nebo pokud plánují otěhotnět.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xenpozyme 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
olipudáza alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg olipudázy alfa.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
Methionin
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Sacharóza
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček
25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Pro více informací naskenujte tento QR kód nebo navštivte www.xenpozyme.info.sanofi.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte ihned po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1659/001 1 injekční lahvička
EU/1/22/1659/002 5 injekčních lahviček
EU/1/22/1659/003 10 injekčních lahviček
EU/1/22/1659/004 25 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xenpozyme 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
olipudáza alfa
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg

6. JINÉ

Genzyme Europe B.V.-NL

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xenpozyme 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
olipudáza alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xenpozyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xenpozyme používat
3. Jak se přípravek Xenpozyme používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xenpozyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xenpozyme a k čemu se používá

Co je přípravek Xenpozyme
Přípravek Xenpozyme obsahuje enzym zvaný olipudáza alfa.

K čemu se přípravek Xenpozyme používá
Přípravek Xenpozyme se používá k léčbě dědičné poruchy zvané deficit kyselé sfingomyelinázy (ASMD). Používá se u dětí a dospělých s ASMD typu A/B nebo B k léčbě známek a příznaků ASMD, které nesouvisejí s mozkem.

Jak přípravek Xenpozyme působí
Pacientům s ASMD chybí správně fungující verze enzymu kyselé sfingomyelinázy. To má za následek hromadění látky zvané sfingomyelin, která poškozuje orgány, jako je slezina, játra, srdce, plíce a krev. Olipudáza alfa účinkuje stejným způsobem jako přirozený enzym, a tak funguje jako jeho náhrada, snižuje hromadění sfingomyelinu v orgánech a léčí známky a příznaky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xenpozyme používat

Přípravek Xenpozyme Vám nesmí být podán
- jestliže jste již dříve měl(a) život ohrožující alergické (anafylaktické) reakce na olipudázu alfa (viz bod „Upozornění a opatření“ níže) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Je možné, že se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky nazývané reakce spojené s infuzí (IAR), které mohou být způsobeny infuzí (kapačkou) tohoto přípravku. Mohou se objevit během podávání přípravku Xenpozyme nebo do 24 hodin po infuzi.

Mohou zahrnovat alergické reakce (viz bod 4) a příznaky jako jsou bolest hlavy, vystouplá svědivá vyrážka (kopřivka), horečka, pocit na zvracení, zvracení a svědění kůže.

Pokud si domníváte, že máte IAR, **sdělte to ihned svému lékaři.**
Pokud se u Vás během infuze vyskytne závažná alergická reakce, lékař infuzi zastaví a poskytne Vám odpovídající lékařskou péči. Váš lékař následně zváží rizika a přínosy dalšího podání přípravku Xenpozyme.

Pokud se u Vás vyskytne mírná nebo středně závažná IAR, může lékař nebo zdravotní sestra infuzi dočasně přerušit, snížit rychlost podání infuze a/nebo snížit dávku.

Váš lékař Vám také může podat (nebo Vám již podal) další léky k prevenci nebo zvládnutí alergických reakcí.
Váš lékař Vás objedná na krevní testy k ověření funkce jater (stanovení hladin jaterních enzymů), a to před zahájením léčby a poté v pravidelných intervalech dle úpravy dávek (viz bod 3).

Další léčivé přípravky a přípravek Xenpozyme
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku Xenpozyme těhotným ženám. Přípravek Xenpozyme může být škodlivý pro nenarozené děti, pokud jej používají ženy během těhotenství. Přípravek Xenpozyme má být používán během těhotenství pouze pokud je to nezbytně nutné. Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Xenpozyme používat antikoncepci.

Není známo, zda přípravek Xenpozyme přechází do mateřského mléka. Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Váš lékař Vám poté pomůže rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda přestat používat přípravek Xenpozyme s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Xenpozyme pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Xenpozyme může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože můžete zaznamenat nízký krevní tlak (který může vyvolat pocit na omdlení).

Přípravek Xenpozyme obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje 3,02 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého nebo dospívajícího a ≤ 0,38 % maximálního přijatelného denního příjmu sodíku pro děti do 16 let.

3. Jak se přípravek Xenpozyme používá

Přípravek Xenpozyme Vám bude podáván infuzí pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou ASMD nebo jiných metabolických onemocnění.

Dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti a bude Vám podávána jednou za dva týdny.
Léčba začíná nízkou dávkou léku, která se postupně zvyšuje.
Infuze obvykle trvá přibližně 3 až 4 hodiny, ale může být kratší nebo delší na základě zvážení Vašeho lékaře a může být kratší během období, kdy se Vaše dávka zvyšuje.

Dospělí pacienti
Doporučená úvodní dávka přípravku Xenpozyme je 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Ta se plánovaně zvyšuje s každou další dávkou, dokud není dosaženo doporučené dávky 3 mg/kg tělesné hmotnosti

jednou za 2 týdny. Obvykle to trvá až 14 týdnů, než dosáhnete doporučené dávky, ale může to být i déle na základě zvážení Vašeho lékaře.

Děti
Doporučená úvodní dávka přípravku Xenpozyme u dětí je 0,03 mg/kg tělesné hmotnosti. Následující dávky se mají plánovaně zvyšovat až na doporučenou dávku 3 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny. Obvykle to trvá až 16 týdnů, než dosáhnete doporučené dávky, ale může to být i déle na základě zvážení Vašeho lékaře.

Domácí infuze
Váš lékař může zvážit podání infuze přípravku Xenpozyme v domácím prostředí, pokud dostáváte stabilní dávku a infuze dobře snášíte. Rozhodnutí o převedení na domácí infuze lze učinit až po pečlivém zhodnocení a doporučení Vašim lékařem. Pokud se u Vás během infuze přípravku Xenpozyme vyskytne nežádoucí účinek, může osoba, která Vám bude domácí infuzi podávat, infuzi zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

Pokyny pro správné použití
Přípravek Xenpozyme se podává intravenózní infuzí (kapačkou do žíly). Dodává se ve formě prášku, který se před podáním smísí se sterilní vodou.

Pokud Vám bylo podáno více přípravku Xenpozyme, než mělo být podáno
Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte podezření na změnu oproti běžné infuzi. Vzhledem k tomu, že přípravek Xenpozyme bude podáván zdravotnickým pracovníkem, není předávkování pravděpodobné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Xenpozyme
Je důležité podávat infuzi jednou za 2 týdny. Infuze se považuje za vynechanou, pokud není podána do 3 dnů od plánované infuze. V závislosti na počtu vynechaných dávek může Váš lékař začít znovu podávat nižší dávku.

Pokud jste vynechal(a) infuzi nebo se nemůžete dostavit na plánovanou schůzku, ihned prosím kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Během podávání léku nebo do 24 hodin po infuzi byly pozorovány reakce spojené s infuzí (IAR).

Nejzávažnější nežádoucí účinky mohou zahrnovat náhlé závažné alergické reakce, svědivou kožní vyrážku s pupínky (kopřivku), vyrážku, zvýšené hladiny jaterních enzymů a nepravidelný srdeční tep.

Pokud se u Vás objeví IAR nebo alergická reakce, ihned informujte svého lékaře.
Pokud se u Vás objeví reakce na infuzi, mohou Vám být podány další léky, které budou tyto reakce léčit nebo jim pomohou v budoucnu předejít. Je-li reakce na infuzi závažná, může Váš lékař infuzi přípravku Xenpozyme zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
- Bolest hlavy
- Horečka – zvýšená tělesná teplota
- Svědivá kožní vyrážka s pupínky (kopřivka)
- Pocit na zvracení
- Zvracení

- Bolest břicha
- Bolest svalů
- Svědění kůže
- Zvýšená hodnota krevního testu na přítomnost zánětu

Časté (mohou postihnout až 1 ze 10 pacientů):
- Vyrážka (různé typy vyrážky, někdy se svěděním)
- Bolest v horní části břicha
- Únava
- Abnormální výsledky jaterních testů
- Průjem
- Zarudnutí kůže
- Bolest kloubů
- Bolest zad
- Zimnice
- Obtížné dýchání
- Nepříjemný pocit v oblasti břicha
- Bolest kostí
- Bolest
- Nízký krevní tlak
- Silný srdeční tep, který může být rychlý nebo nepravidelný
- Rychlý srdeční tep
- Bolest jater
- Závažné alergické reakce
- Návaly horka
- Podráždění hrdla a hlasivek
- Stažení hrdla a otok
- Sípání
- Kožní léze (jako jsou pevné vyvýšené nebo červené ploché léze)
- Rychlé otoky pod kůží v místech jako je obličej, hrdlo, ruce a nohy, které mohou být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty
- Bolest břicha
- Svědění nebo zarudnutí očí
- Nepříjemné pocity v oku
- Slabost
- Abnormální hodnota krevního testu na přítomnost zánětu
- Reakce v místě zavedení katétru, včetně bolesti, svědění nebo otoku

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xenpozyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Xenpozyme po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C.

Po naředění se doporučuje okamžité použití.

Pokud se rekonstituovaný roztok nepoužije okamžitě, lze jej uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C nebo až 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

Po naředění může být roztok uchováván po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a následně 12 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (do 25 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xenpozyme obsahuje
- Léčivou látkou je olipudáza alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg olipudázy alfa.
- Dalšími složkami jsou
  - Methionin
  - Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
  - Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
  - Sacharóza

  viz bod 2 “Přípravek Xenpozyme obsahuje sodík“.

Jak přípravek Xenpozyme vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Xenpozyme je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (20 mg/injekční lahvičku). Prášek je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.
Po smíchání se sterilní vodou je to čirý bezbarvý roztok. Před infuzí je třeba roztok dále naředit.

Držitel rozhodnutí o registraci
Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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-aventis, 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

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
Genzyme Europe B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Tato příbalová informace je k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky a na webových stránkách: www.xenpozyme.info.sanofi, nebo po naskenování QR kódu níže (uvedeného také na vnějším obalu) pomocí chytrého telefonu.

<Místo pro QR kód>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava dávkovacího roztoku

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se musí rekonstituovat sterilní vodou pro injekci, naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a poté podat intravenózní infuzí. Jednotlivé kroky rekonstituce a ředění musí být provedeny za aseptických podmínek. Během přípravy infuzního roztoku se nesmí používat filtrační zařízení. Dbejte na to, aby během rekonstituce a ředění nedocházelo k tvorbě pěny.

1) Určete potřebný počet injekčních lahviček k rekonstituci na základě individuální tělesné hmotnosti pacienta a předepsané dávky.
   Tělesná hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pro daného pacienta (v mg). Dávka pro pacienta (v mg) dělená 20 mg/injekční lahvičku = počet lahviček k rekonstituci. Pokud výsledný počet injekčních lahviček není celé číslo, zaokrouhlete nahoru na nejbližší celý počet injekčních lahviček.
2) Vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky nechte je přibližně 20 až 30 minut vytemperovat na pokojovou teplotu.
3) Rekonstituujte každou injekční lahvičku vstříknutím 5,1 ml sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po vnitřní stěně lahvičky.
4) Naklánějte a otáčejte jemně každou injekční lahvičkou. Z jedné injekční lahvičky lze získat 4 mg/ml čirého, bezbarvého roztoku.
5) Vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok v injekčních lahvičkách kvůli přítomnosti pevných částí nebo změně barvy. Roztok přípravku Xenpozyme má být čirý a bezbarvý. Jakékoliv lahvičky obsahující neprůhledné částice nebo vykazující změnu barvy se nesmí použít.
6) Odeberte objem rekonstituovaného roztoku, odpovídající předepsané dávce, z příslušného počtu injekčních lahviček a nařeďte jej injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) ve stříkačce nebo infuzním vaku v závislosti na objemu infuze (pro doporučený celkový objem infuze na základě věku a/nebo tělesné hmotnosti pacienta viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučené objemy infuze

	Tělesná hmotnost ≥ 3 kg až < 10 kg	Tělesná hmotnost ≥ 10 kg až < 20 kg	Tělesná hmotnost ≥ 20 kg (pediatričtí pacienti < 18 let)	Dospělí pacienti (≥ 18 let)
Dávka (mg/kg)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)	Celkový objem infuze (ml)
0,03	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	5	NA
0,1	Variabilní objem se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- Pro variabilní konečné objemy infuze na základě tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů (viz tabulka 1):
  - Připravte infuzní roztok o koncentraci 0,1 mg/ml přidáním 0,25 ml (1 mg) rekonstituovaného roztoku připraveného v kroku 3) a 9,75 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) v prázdné 10ml stříkačce.
  - Vypočítejte objem (ml) potřebný k získání dávky pro pacienta (mg).
    Příklad: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml

- Pokyny k naředění pro 5 ml ≤ celkový objem ≤ 20 ml pomocí stříkačky:

- Pomalu vstřikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku po vnitřní stěně prázdné stříkačky.
- Pomalu přidávejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) až do získání požadovaného celkového objemu infuze (zabraňte tvorbě pěny ve stříkačce).

- Pokyny k naředění pro celkový objem ≥ 50 ml pomocí infuzního vaku:
  - Prázdný infuzní vak:
    - Pomalu vstřikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku z kroku 3) do sterilního infuzního vaku o vhodné velikosti.
    - Pomalu přidávejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), abyste získali požadovaný celkový objem infuze (zabraňte tvorbě pěny ve vaku).
  - Předplněný infuzní vak:
    - Odeberte z infuzního vaku předplněného injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) objem fyziologického roztoku, abyste získali konečný objem uvedený v tabulce 1.
    - Pomalu přidávejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku z kroku 3) do infuzního vaku (zabraňte tvorbě pěny ve vaku).

7) Stříkačku nebo infuzní vak jemně převraťte, aby se obsah promíchal. Netřepejte. Protože se jedná o proteinový roztok, dochází občas po naředění ke slabému vločkování (popsané jako tenká průsvitná vlákna).
8) Zředěný roztok musí být během podávání přefiltrován přes 0,2 μm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin.
9) Po dokončení infuze je třeba infuzní linku propláchnout roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) stejnou rychlostí, jaká byla použita v poslední části infuze.