

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Olipudase alfa*.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 4 mg Olipudase alfa pro ml. Jede Durchstechflasche muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

*Olipudase alfa ist eine rekombinante humane, saure Sphingomyelinase, die mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 3,02 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenpozyme ist als Enzymersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xenpozyme sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von Xenpozyme ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das Zugriff auf geeignete medizinische Notfallmaßnahmen hat, mit denen mögliche schwere Reaktionen wie schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt werden können.

Dosierung

Der rasche Abbau von angereichertem Sphingomyelin (SM) durch Olipudase alfa führt zur Bildung von proinflammatorischen Abbauprodukten, die infusionsbedingte Reaktionen und/oder vorübergehend erhöhte Leberwerte verursachen können. Ein Therapieregime mit Dosissteigerung kann die meisten dieser Nebenwirkungen minimieren (siehe Abschnitt 5.3).

Die Xenozyme-Dosis hängt bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≤ 30 vom tatsächlichen Körpergewicht und bei Patienten mit einem BMI > 30 vom optimalen Körpergewicht ab (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI > 30).

Erwachsene

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenozyme bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg* (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 1 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 1: Dosissteigerung bei Erwachsenen

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,1 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	1 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	2 mg/kg*
Achte Dosis (Woche 14)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird, wie weiter unten beschrieben, ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenozyme beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Kinder und Jugendliche

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenozyme bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,03 mg/kg*, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 2 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 2: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche (0 bis < 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,03 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	1 mg/kg*
Achte Dosis (Woche 14)	2 mg/kg*
Neunte Dosis (Woche 16)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Patienten mit BMI > 30

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 wird das Körpergewicht zur Berechnung der Xenpozyme-Dosis mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt:

Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung = $30 \times (\text{tatsächliche Körpergröße in m})^2$

Beispiel:

Für einen Patienten mit:

einem BMI von 38,

einem Körpergewicht von 110 kg,

einer Größe von 1,70 m.

Zur Berechnung der zu verabreichenden Dosis wird ein Körpergewicht von $30 \times 1,70^2 = 86,7$ kg verwendet.

Versäumte Dosen

Eine Dosis wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem vorgesehenen Datum verabreicht wird. Wenn eine Dosis von Xenpozyme versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie unten beschrieben so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die Gaben alle 2 Wochen ab dem Datum der letzten Verabreichung erfolgen.

Während der Dosissteigerungsphase

- Wenn eine Infusion versäumt wurde: Die letzte vertragene Dosis sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß Schema für Erwachsene (Tabelle 1) oder Kinder und Jugendliche (Tabelle 2) wieder aufgenommen wird.
- Wenn 2 Infusionen in Folge versäumt wurden: Es sollte eine Dosis unterhalb der letzten vertragenen Dosis verabreicht werden (Minstdosis 0,3 mg/kg), bevor die Dosissteigerung gemäß Tabelle 1 oder Tabelle 2 wieder aufgenommen wird.
- Wenn 3 oder mehr Infusionen nacheinander versäumt wurden: Die Dosissteigerung sollte wieder mit 0,3 mg/kg beginnen und gemäß Tabelle 1 oder Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Wenn die verabreichte Dosis 0,3 oder 0,6 mg/kg beträgt, sollte diese Dosis bei der nächsten vorgesehenen Infusion nach einer versäumten Dosis gemäß Tabelle 1 und Tabelle 2 zweimal verabreicht werden.

Während der Erhaltungsphase

- Wenn eine Erhaltungsinfusion versäumt wurde: Es sollte die Erhaltungsdosis verabreicht und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden.
- Wenn 2 Erhaltungsinfusionen nacheinander versäumt wurden: Es sollte eine Dosis unterhalb der Erhaltungsdosis (d. h. 2 mg/kg) verabreicht werden. Danach sollte bei den anschließenden Infusionen die Erhaltungsdosis (3 mg/kg) alle 2 Wochen verabreicht werden.
- Wenn 3 oder mehr Erhaltungsinfusionen nacheinander versäumt wurden: Die Dosissteigerung sollte wieder mit 0,3 mg/kg gemäß Tabelle 1 oder Tabelle 2 beginnen.

Überwachung der Transaminasewerte

Transaminasewerte (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) sollten vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN (*Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert einer

Standardnormalverteilung) betragen, kann die Xenozyme-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Benötigt ein Patient eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung bei Erwachsenen entsprechend dem in Tabelle 1 und bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem in Tabelle 2 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung und den Empfehlungen im Falle versäumter Dosen (siehe Abschnitt zu versäumten Dosen) erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Xenozyme ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion verabreicht. Nur in Abwesenheit von infusionsbedingten Reaktionen darf die Infusionsgeschwindigkeit während der Infusion schrittweise erhöht werden (bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4). Die Infusionsgeschwindigkeit und die Infusionsdauer (+/- 5 min) eines jeden Schrittes der Infusion sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt:

Tabelle 3: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,1	20 ml/h über 20 min	60 ml/h über 15 min	n. z.	n. z.	35 min
0,3 bis 3	3,33 ml/h über 20 min	10 ml/h über 20 min	20 ml/h über 20 min	33,33 ml/h über 160 min	220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

Tabelle 4: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,03	0,1 mg/kg/h für die gesamte Dauer der Infusion	n.z.	n.z.	n.z.	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h über 20 min	ab 0,3 mg/kg/h	n.z.	n.z.	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	ab 0,6 mg/kg/h	n.z.	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	0,6 mg/kg/h über 20 min	ab 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: Stunde; min: Minute; n.z.: nicht zutreffend

Während der Infusion sollte auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (IAR; *infusion-associated reactions*) wie Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie andere Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit geachtet werden. Je nach Schweregrad der Symptome kann die Infusion bei Bedarf verlangsamt, unterbrochen oder abgebrochen und geeignete medizinische Maßnahmen können eingeleitet werden.

Bei schwerer Überempfindlichkeitsreaktion und/oder anaphylaktischer Reaktion sollte die Behandlung mit Xenopzyme unverzüglich abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Am Ende der Infusion (wenn die Spritze oder der Infusionsbeutel leer ist) sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Heiminfusion während der Erhaltungsphase

Für Patienten, die mit der Erhaltungsdosis behandelt werden und ihre Infusionen gut vertragen, kann eine Heiminfusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung für einen Wechsel der Patienten auf eine Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung des verschreibenden Arztes erfolgen.

Bei der Verabreichung von Xenopzyme muss eine geeignete medizinische Betreuung, einschließlich in Notfallmaßnahmen geschultes Personal, vorhanden sein. Bei anaphylaktischen oder anderen Akutreaktionen sind die Infusion von Xenopzyme unverzüglich abubrechen, geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten und ein Arzt zu konsultieren. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollten nachfolgende Infusionen nur in einer Umgebung erfolgen, in der eine Ausrüstung für Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar ist. Bei der Heiminfusion sollten Dosis und Infusionsgeschwindigkeiten stets beibehalten und nicht ohne Anordnung durch den verschreibenden Arzt geändert werden. Bei versäumten Dosen oder verspäteter Infusion sollte der verschreibende Arzt kontaktiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen Olipudase alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Es ist nicht zu erwarten, dass Xenopozyme die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder zentralnervöse Manifestationen der Erkrankung beeinflusst.

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR; *infusion-associated reactions*)

In klinischen Studien traten bei ca. 58 % der mit Xenopozyme behandelten Patienten IAR auf. Zu diesen IAR zählten Überempfindlichkeitsreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten IAR waren Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis zu 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

Überempfindlichkeit/Anaphylaxie

Von Patienten, die mit Xenopozyme behandelt wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei 7 (17,5 %) Erwachsenen und 9 (45 %) Kindern und Jugendlichen auf, darunter ein pädiatrischer Patient mit Anaphylaxie.

Behandlung

Die Patienten sollten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten sind über die möglichen Symptome einer Überempfindlichkeit/Anaphylaxie aufzuklären und anzuweisen, bei Auftreten von Symptomen unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen. Die Behandlung der IAR richtet sich nach dem Schweregrad der Anzeichen und Symptome und kann eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion von Xenopozyme, Senkung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder eine geeignete medizinische Behandlung umfassen.

Bei schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie ist Xenopozyme unverzüglich abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Der Patient, bei dem es in der klinischen Studie zu Anaphylaxie kam, unterzog sich einer individuell angepassten Desensibilisierungstherapie, die es dem Patienten ermöglichte, die langfristige Behandlung mit Xenopozyme in der empfohlenen Erhaltungsdosis wieder aufzunehmen. Der verschreibende Arzt muss die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von Xenopozyme nach einer Anaphylaxie oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion abwägen. Wird eine erneute Verabreichung von Xenopozyme nach einer Anaphylaxie in Erwägung gezogen, sollte sich der verschreibende Arzt hinsichtlich der erneuten Verabreichung mit dem lokalen Vertreter von Sanofi beraten. Bei solchen Patienten ist bei der erneuten Verabreichung von Xenopozyme äußerste Vorsicht geboten und es muss eine geeignete Ausrüstung für Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar sein.

Bei leichten oder mittelschweren IAR kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen, die Dauer der einzelnen Schritte bei einer Einzelinfusion verlängert und/oder die Dosis von Xenopozyme verringert werden. Wenn bei einem Patienten eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die erneute Dosissteigerung gemäß dem in Tabelle 1 für Erwachsene und in Tabelle 2 für Kinder und Jugendliche beschriebenen Schema erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten können zur Vermeidung oder Verringerung allergischer Reaktionen mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Glucocorticoiden vorbehandelt werden.

Immunogenität

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen wurden während der klinischen Studien behandlungsbedingte Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA; *anti-drug antibody*) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von sich entwickelnden ADA auftreten. Die Mehrheit der IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und mit klinischen Standardverfahren zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, kann ein Test auf IgE-ADA in Erwägung gezogen werden.

Auch wenn in den klinischen Studien kein Verlust der Wirksamkeit berichtet wurde, kann ein Test auf IgG-ADA in Erwägung gezogen werden für den Fall, dass das Ansprechen auf die Therapie nachlässt.

Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte

In klinischen Studien wurden vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Infusion während der Dosissteigerungsphase von Xenopzyme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Infusion waren diese erhöhten Transaminasewerte im Allgemeinen auf die Werte vor der Infusion von Xenopzyme zurückgegangen.

Die Transaminasewerte (ALT und AST) sollten einen Monat vor Einleitung der Xenopzyme-Therapie bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Während der Dosissteigerung oder bei Wiederaufnahme der Behandlung nach versäumten Dosen sollten die Transaminasewerte innerhalb von 72 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Xenopzyme-Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte zu Beginn bzw. vor einer Infusion während der Dosissteigerung mehr als das 2-Fache der ULN (*Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, sollten die Transaminasewerte zusätzlich innerhalb von 72 Stunden nach dem Ende der Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN betragen, kann die Xenopzyme-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis kann die Untersuchung der Transaminasewerte im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung der ASMD erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 3,02 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und ≤ 0,38 % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Olipudase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind keine Cytochrom-P450-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Olipudase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Xenozyme während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken, einschließlich derer für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olipudase alfa in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Olipudase alfa beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Xenozyme zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zur berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Olipudase alfa auf die männliche und weibliche Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da in klinischen Studien von Hypotonie berichtet wurde, kann Xenozyme geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei mit Xenozyme behandelten Patienten berichtet und kamen in Form von Extrasystolen im Kontext einer anamnestisch bekannten Kardiomyopathie bei einem (2,5 %) erwachsenen Patienten und in Form von anaphylaktischer Reaktion, Urtikaria, Ausschlag, Überempfindlichkeit und erhöhtem Alaninaminotransferasewert bei jeweils einem (5 %) pädiatrischen Patienten vor. Die Inzidenz schwerwiegender IAR aufgrund von Überempfindlichkeit war bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Kopfschmerzen (31,7 %), Fieber (25 %), Urtikaria (21,7 %), Übelkeit (20 %), Erbrechen (16,7 %), Abdominalschmerzen (15 %), Myalgie (11,7 %), Pruritus (10 %) und Erhöhung des C-reaktiven Protein-Werts (10 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus 4 klinischen Studien (eine Verträglichkeitsstudie mit erwachsenen Patienten, ASCEND, ASCEND-Peds und eine Verlängerungsstudie mit Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen) gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste insgesamt 60 Patienten (40 Erwachsene sowie 20 Kinder und Jugendliche), die Xenozyme in einer Dosis von bis zu 3 mg/kg alle 2 Wochen erhielten.

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien berichtet wurden, sind in Tabelle 5 nach Systemorganklasse angegeben, wobei folgende Häufigkeitskategorien verwendet wurden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit Xenopozyme behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaxie und Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Okuläre Hyperämie, Augenbeschwerden, Augenjucken
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallung, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharynxödem, pharyngeale Schwellung, Engegefühl im Hals, Giemen, Kehlkopfirritation, Dyspnoe, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen	Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus	Angioödem, fixes Exanthem, Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, juckender Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Knötchen, Makula, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schmerz, Schüttelfrost, Schmerzen an der Katheterstelle, katheterstellenbedingte Reaktion, Pruritus an der Katheterstelle, Schwellung an der Katheterstelle, Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	C-reaktives Protein erhöht	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase, Erhöhung des Serum-Ferritin Werts, C-reaktives Protein anormal, Erhöhung der Körpertemperatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR) einschließlich Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

IAR wurden bei 55 % der Erwachsenen und bei 65 % der Kinder und Jugendlichen berichtet. Symptome einer IAR, die am häufigsten bei erwachsenen Patienten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (22,5 %), Übelkeit (15 %), Urtikaria (12,5 %), Arthralgie (10 %), Myalgie (10 %), Fieber (10 %), Pruritus (7,5 %), Erbrechen (7,5 %) und Abdominalschmerzen (7,5 %). Symptome einer IAR, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden, waren Fieber (40 %), Urtikaria (35 %), Erbrechen (30 %), Kopfschmerzen (20 %), Übelkeit (20 %) und Ausschlag (15 %). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, traten in klinischen Studien bei 26,7 % der Patienten auf, darunter 17,5 % Erwachsene und 45 % Kinder und Jugendliche. Die am häufigsten berichteten Symptome einer IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit waren Urtikaria (20 %), Pruritus (6,7 %), Erythem (6,7 %) und Ausschlag (5 %).

Ein pädiatrischer Patient in den klinischen Studien erlitt eine schwere anaphylaktische Reaktion. Darüber hinaus kam es außerhalb eines klinischen Studienprogramms bei einem 16 Monate alten und mit Xenozyme behandelten Patienten mit ASMD Typ A zu 2 anaphylaktischen Reaktionen. Bei beiden Patienten wurden IgE-Antikörper gegen Olipudase alfa nachgewiesen.

Bei 2 Erwachsenen und 3 Kindern und Jugendlichen waren die Symptome der IAR mit Veränderungen der Laborwerte (z. B. C-reaktives Protein, Ferritin) verbunden, was auf eine Akute-Phase-Reaktion hinweist.

Erhöhte Transaminasewerte

In den klinischen Studien wurden bei manchen der mit Xenozyme behandelten Patienten während der Dosisescalationsphase vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach einer Infusion berichtet. Diese erhöhten Werte gingen im Allgemeinen bis zur nächsten vorgesehenen Infusion auf die Transaminasewerte vor der vorherigen Infusion zurück.

Insgesamt gingen die mittleren ALT-Werte nach 52-wöchiger Behandlung mit Xenozyme um 45,9 % und die AST-Werte um 40,2 % im Vergleich zu den Ausgangswerten zurück. Bei erwachsenen Patienten wiesen alle 16 Patienten mit erhöhten ALT-Werten zu Studienbeginn und 10 von 12 Patienten mit erhöhten AST-Werten zu Studienbeginn Werte im Normbereich auf.

Immunogenität

Insgesamt bildeten 16 von 40 (40 %) erwachsene Patienten und 13 von 20 (65 %) Kindern und Jugendlichen, die mit Xenozyme behandelt wurden, während der Behandlung Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA). Die mediane Zeit zur Serokonversion nach der ersten Infusion von Xenozyme betrug bei Erwachsenen ungefähr 33 Wochen und bei Kindern und Jugendlichen 10 Wochen. Die Mehrheit der ADA-positiven Patienten (11 von 16 Erwachsenen und 8 von 13 Kindern und Jugendlichen) zeigten ein geringfügiges ADA-Ansprechen (≤ 400) oder wurden wieder ADA-negativ. Vier der 16 erwachsenen ADA-positiven Patienten und 5 der 13 ADA-positiven Kinder und Jugendlichen hatten neutralisierende Antikörper, welche die Aktivität von Olipudase alfa hemmten. Sechs Patienten bildeten einmalig neutralisierende Antikörper und 3 Patienten zeigten ein unregelmäßiges Ansprechen. Ein pädiatrischer Patient zeigte ein durch die Behandlung verstärktes ADA-Ansprechen. Bei einem pädiatrischen Patienten kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion und der Bildung von IgE-ADA sowie IgG-ADA mit einem Spitzentiter von 1.600.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Xenozyme bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Patienten, die behandlungsbedingte ADA bildeten, traten bei einem größeren Anteil behandlungsbedingte IAR (einschließlich

Überempfindlichkeitsreaktionen) auf als bei Patienten ohne behandlungsbedingte ADA (75,9 % vs. 41,9 %).

Kinder und Jugendliche

Abgesehen von einer höheren Inzidenz von IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen war das Sicherheitsprofil von Xenpozyme bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen ähnlich.

Langzeitanwendung

Insgesamt war das Muster der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei der Langzeitanwendung beobachtet wurden, ähnlich dem im ersten Jahr der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Xenpozyme bekannt. Zur Behandlung von Nebenwirkungen in Verbindung mit Xenpozyme siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme. ATC-Code: A16AB25

Wirkmechanismus

Olipudase alfa ist eine rekombinante, humane, saure Sphingomyelinase, die die Anreicherung von Sphingomyelin (SM) in den Organen von Patienten mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Xenpozyme wurde in 3 klinischen Studien (ASCEND bei erwachsenen Patienten, ASCEND-Peds bei pädiatrischen Patienten und eine Verlängerungsstudie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten) an insgesamt 61 Patienten mit ASMD untersucht.

Klinische Studie bei erwachsenen Patienten

Die Studie ASCEND ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase II/III mit wiederholter Dosisgabe bei erwachsenen Patienten mit ASMD Typ A/B und B. Insgesamt 36 Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Xenpozyme oder Placebo zugewiesen. Die Behandlung wurde in beiden Gruppen als intravenöse Infusion einmal alle 2 Wochen verabreicht. Bei Patienten, die Xenpozyme erhielten, wurde die Dosis von 0,1 mg/kg auf eine Zieldosis von 3 mg/kg erhöht. Die Studie wurde in 2 aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase zur Primäranalyse bis Woche 52, an die eine verlängerte Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren anschloss.

Patienten, die in der Phase zur Primäranalyse in den Placeboarm randomisiert wurden, wechselten in der Verlängerungsphase auf die aktive Behandlung und wurden auf die Zieldosis von 3 mg/kg auftitriert, während die Patienten im ursprünglichen Xenopozyme-Arm die Behandlung fortsetzten.

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) ≤ 70 % des Sollwerts, ein Milzvolumen von ≥ 6 -Fachen der Norm gemäß Magnetresonanztomografie (MRT) und Werte von ≥ 5 auf der Splenomegalie-bezogenen Skala (SRS). Insgesamt waren die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn bei den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mediane Patientenalter betrug 30 Jahre (Spanne: 18-66 Jahre). Das mittlere (Standardabweichung, SD) Alter zum Zeitpunkt der ASDM-Diagnose betrug 18 (18,4) Jahre. Zu Studienbeginn waren bei 9 von 36 erwachsenen Patienten (25 %) neurologische Manifestationen zu erkennen, die mit der klinischen Diagnose ASDM Typ A/B übereinstimmten. Die anderen 27 Patienten wiesen eine klinische Diagnose auf, die mit ASDM Typ B übereinstimmte.

Diese Studie beinhaltete zwei voneinander getrennte primäre Wirksamkeitsendpunkte: die prozentuale Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts und des Milzvolumens (MN; *multiples of normal*) gemäß MRT zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) und der Thrombozytenzahl zwischen Studienbeginn und Woche 52. Pharmakodynamische Parameter (Ceramid-Wert und Lyso-Sphingomyelin [eine deacetylierte Form von SM]-Wert) wurden ebenfalls beurteilt.

In der Xenopozyme-Gruppe wurden in der 52-wöchigen Phase zur Primäranalyse im Vergleich zur Placebogruppe Verbesserungen bei der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} (% des Sollwerts) ($p = 0,0004$) und dem Milzvolumen ($p < 0,0001$) sowie dem mittleren Lebervolumen ($p < 0,0001$) und der Thrombozytenzahl ($p = 0,0185$) beobachtet. In Woche 26 der Behandlung, dem ersten Zeitpunkt der Endpunktbeurteilung nach Dosisingabe, wurde eine signifikante Verbesserung der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} (% des Sollwerts), des Milzvolumens, des Lebervolumens und der Thrombozytenzahl festgestellt.

Die Ergebnisse der Phase zur Primäranalyse bis Woche 52 sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Mittelwerte (SD) der Wirksamkeitsendpunkte zu Studienbeginn und adjustierte Mittelwerte (SE) der prozentualen Veränderung vom Studienbeginn bis Woche 52

	Placebo (N = 18)	Xenopozyme (N = 18)	Differenz [95%-KI]	p-Wert*
Primäre Endpunkte				
Mittlere DL_{CO} bei Studienbeginn (in % des Sollwerts)	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	n. z.	n. z.
Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts vom Studienbeginn bis Woche 52 [%]	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Mittleres Milzvolumen zu Studienbeginn (MN)	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	n. z.	n. z.
Veränderung des Milzvolumens vom Studienbeginn bis Woche 52 [%]	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Sekundäre Endpunkte				
Mittleres Lebervolumen zu Studienbeginn (MN)	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	n. z.	n. z.
Veränderung des Lebervolumens vom Studienbeginn bis Woche 52 [%]	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001

Mittlere Thrombozytenzahl zu Studienbeginn [$10^9/l$]	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	n. z.	n. z.
Veränderung der Thrombozytenzahl vom Studienbeginn bis Woche 52 [%]	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

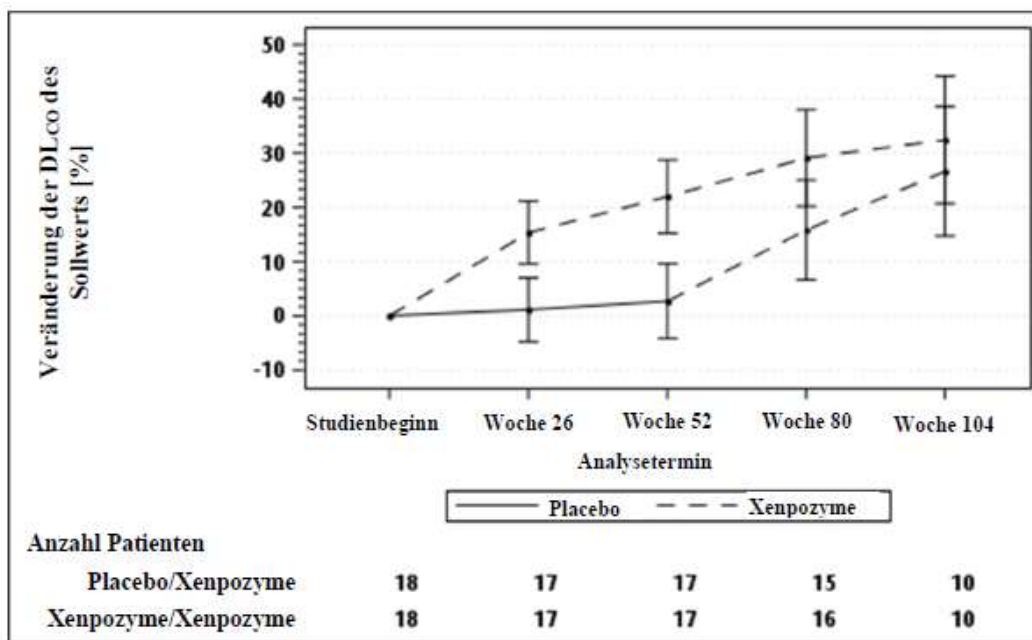
* Statistisch signifikant nach Korrektur für multiples Testen

n. z.: nicht zutreffend

Zusätzlich ging Lyso-Sphingomyelin, das im Plasma von ASMD-Patienten erheblich erhöht vorliegt, signifikant zurück, was eine Abnahme des Sphingomyelingehalts in den Geweben widerspiegelt. Die adjustierten Mittelwerte der prozentualen Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 52 (Standardfehler, SE) betragen beim Lyso-Sphingomyelin-Plasmaspiegel vor der Infusion in der Behandlungsgruppe unter Xenpozyme -77,7 % (3,9) und in der Placebogruppe -5,0 % (4,2). Der histopathologisch beurteilte Sphingomyelingehalt in der Leber nahm zwischen Studienbeginn und Woche 52 in der Behandlungsgruppe unter Xenpozyme um 92,0 % (SE: 8,1) (verglichen mit +10,3 % [SE: 7,8] in der Placebogruppe) ab.

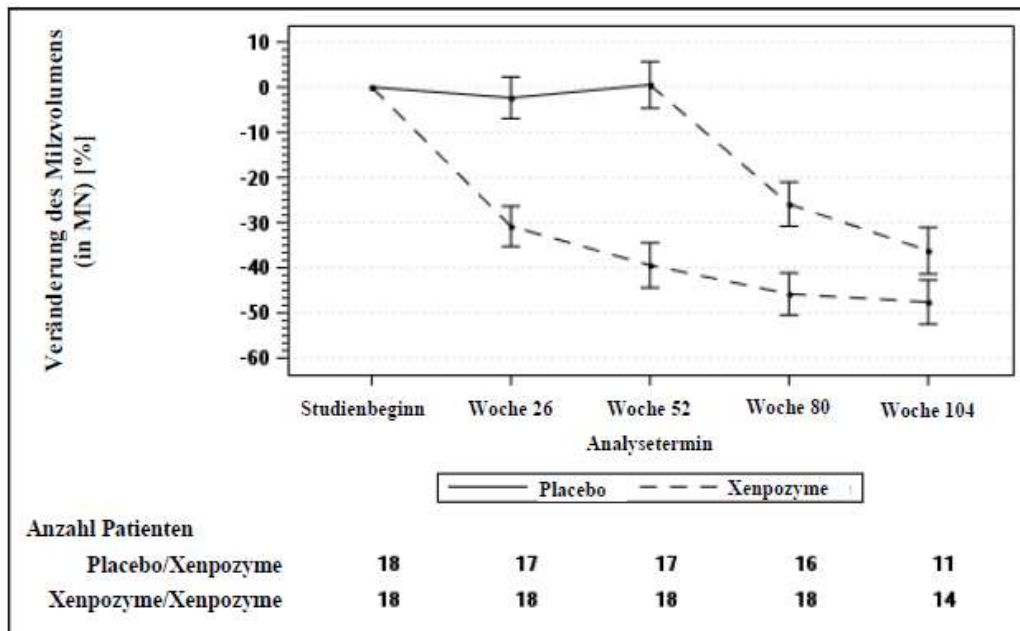
Siebzehn von 18 Patienten, die zuvor Placebo erhielten, und 18 von 18 Patienten, die zuvor in der Phase zur Primäranalyse 52 Wochen lang mit Xenpozyme behandelt wurden, begannen eine bis zu 4-jährige Behandlung mit Xenpozyme bzw. setzten diese bis zu 4 Jahre lang fort. Die anhaltenden Auswirkungen von Xenpozyme auf die Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 104 sind in den Abbildungen 1 und 2 sowie Tabelle 7 aufgeführt.

Abbildung 1: Darstellung der adjustierten Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der prozentualen Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts vom Studienbeginn bis Woche 104 – mITT-Population



Die senkrechten Balken stellen die 95%-KI der adjustierten Mittelwerte dar. Adjustierte Mittelwerte und 95%-KI gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM; *mixed model repeated measures*) für die Daten bis zu Woche 104. Die Patienten der ursprünglichen Placebogruppe erhielten bis Woche 52 Placebo und wechselten danach zu Xenpozyme.

Abbildung 2: Darstellung der adjustierten Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der Veränderung des Milzvolumens (in MN) vom Studienbeginn bis Woche 104 – mITT-Population



Die senkrechten Balken stellen die 95%-KI der adjustierten Mittelwerte dar.

Adjustierte Mittelwerte und 95%-KI gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) für die Daten bis zu Woche 104.

Die Patienten der ursprünglichen Placebogruppe erhielten bis Woche 52 Placebo und wechselten danach zu Xenpozyme.

Tabelle 7: Adjustierte Mittelwerte der prozentualen Veränderung (SE) zwischen Studienbeginn und Woche 104 des Lebervolumens (in MN) und der Thrombozytenzahl ($10^9/l$) bei mit Xenpozyme behandelten Patienten nach 104 Wochen

	Vorherige Olipudase-alfa-Gruppe	
	Woche 52 (Beginn verlängerte Behandlungsphase)	Woche 104
N	17	14
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: Anzahl Patienten

Verlängerungsstudie bei erwachsenen Patienten

Fünf erwachsene Patienten, die an einer unverblindeten Dosissteigerungsstudie mit ASMD-Patienten teilnahmen, setzten die Behandlung in einer unverblindeten Verlängerungsstudie fort und erhielten Xenpozyme für eine Dauer von bis zu > 7 Jahren.

Im Studienverlauf wurden bei Erwachsenen anhaltende Verbesserungen der DL_{CO} (% des Sollwerts), des Milz- und Lebervolumens sowie der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittlere prozentuale Veränderung (SD) der Wirksamkeitsparameter zwischen Studienbeginn und Monat 78

	Monat 78 (N=5)
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% des Sollwerts) (SD)	55,3 % (48,1)
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (SD)	-59,5 % (4,7)
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (SD)	-43,7 % (16,7)
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	38,5 % (14,7)

N: Anzahl Patienten

Kinder und Jugendliche

Die Studie ASCEND-Peds (klinische Studie der Phase I/II) ist eine multizentrische, unverblindete Studie mit wiederholter Verabreichung zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Gabe von Xenozyme über 64 Wochen bei pädiatrischen Patienten < 18 Jahren mit ASMD (Typ A/B und B). Darüber hinaus wurden in Woche 52 exploratorische Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf Organomegalie, Lungen- und Leberfunktion sowie Längenwachstum beurteilt.

Bei insgesamt 20 Patienten (4 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, 9 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 7 Kleinkinder/Kinder im Alter von < 6 Jahren) wurde die Xenozyme-Dosis im Rahmen eines Dosissteigerungsregimes von 0,03 mg/kg auf eine Zieldosis von 3 mg/kg erhöht. Die Behandlung wurde bis zu 64 Wochen lang als intravenöse Infusion einmal alle 2 Wochen verabreicht. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten ein Milzvolumen von ≥ 5 -Fachen der Norm gemäß MRT. Die Patienten waren über alle Altersgruppen von 1,5 bis 17,5 Jahren verteilt und beide Geschlechter waren gleichermaßen vertreten. Das mittlere (SD) Alter zum Zeitpunkt der ASMD-Diagnose betrug 2,5 (2,5) Jahre. Zu Studienbeginn waren bei 8 von 20 pädiatrischen Patienten (40 %) neurologische Manifestationen zu erkennen, die mit der klinischen Diagnose ASMD Typ A/B übereinstimmten. Die anderen 12 Patienten wiesen eine klinische Diagnose auf, die mit ASMD Typ B übereinstimmte.

Die Behandlung mit Xenozyme führte in Woche 52 zu Verbesserungen bei der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts (in %), des Milz- und Lebervolumens, der Thrombozytenzahl und der Entwicklung des Längenwachstums (laut Z-Scores für Körpergröße) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Mittelwerte (SD) der Wirksamkeitsparameter und adjustierte Mittelwerte (SE) der prozentualen Veränderung vom Studienbeginn bis Woche 52 (alle Alterskohorten)

	Ausgangswert (N = 20)	Woche 52 (N = 20)
Mittlere DLCO in % des Sollwerts (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Veränderung der DLCO* des Sollwerts [%]		32,9 (8,3)
95%-KI		13,4; 52,5
Mittleres Milzvolumen (in MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Veränderung des Milzvolumens (in MN) [%]		-49,2 (2,0)
95%-KI		-53,4; -45,0
Mittleres Lebervolumen (in MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Veränderung des Lebervolumens (in MN) [%]		-40,6 (1,7)
95%-KI		-44,1; -37,1
Mittlere Thrombozytenzahl [$10^9/l$] (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Veränderung der Thrombozytenzahl [%]		34,0 (7,6)
95%-KI		17,9; 50,1
Mittlere Körpergröße als Z-Scores (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Veränderung der Z-Scores der Körpergröße (SD)*		0,6 (0,4)
95%-KI		(0,38; 0,73)

*Die DL_{CO} wurde bei 9 pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren untersucht, bei denen der Test durchgeführt werden konnte. Die Veränderung der Körpergröße (Z-Score) wurde bei 19 pädiatrischen Patienten untersucht.

Zusätzlich waren die adjustierten Mittelwerte der Plasmaspiegel von Ceramid bzw. Lyso-Sphingomyelin vor der Infusion nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert um 57 % (SE: 5,1) bzw. 87,2 % (SE: 1,3) vermindert.

Die Wirkungen von Xenozyme auf Milz- und Leber volumina sowie Thrombozytenzahl und die Körpergröße (Z-Scores) wurden bei allen in die Studie eingeschlossenen pädiatrischen Alterskohorten beobachtet.

Verlängerungsstudie bei pädiatrischen Patienten

Zwanzig pädiatrische Patienten, die an der ASCEND-Peds-Studie teilnahmen, setzten die Behandlung in einer unverblindeten Verlängerungsstudie fort und erhielten Xenozyme bis zu > 5 Jahre. Im Studienverlauf wurden bei pädiatrischen Patienten anhaltende Verbesserungen der Wirksamkeitsparameter (DL_{CO} (% des Sollwerts), Milz- und Leber volumina, Thrombozytenzahlen, Körpergröße (Z-Scores) und Knochenalter) bis Monat 48 beobachtet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittlere prozentuale Veränderung oder Veränderung (SD) zwischen Studienbeginn und Monat 48 (alle Alterskohorten) der Wirksamkeitsparameter

	Monat 48
n	5
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% des Sollwerts) (SD)	60,3 (58,5)
n	7
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (SD)	-69,1 (4,1)
n	7
Prozentuale Veränderung des Leber volumens (SD)	-55,4 (11,0)
n	5
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	35,8 (42,4)
n	5
Veränderung der Körpergröße (Z-Scores) (SD)	2,3 (0,8)
n	7
Veränderung des Knochenalters (Monate) (SD)	18,5 (19,0)

n: Anzahl Patienten

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xenozyme eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Mangels an saurer Sphingomyelinase gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa wurde bei 49 erwachsenen Patienten mit ASMD aus allen klinischen Studien untersucht, die eine oder mehrere Dosen erhalten hatten. Bei der Dosis von 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen betragen die mittlere (prozentualer Variationskoeffizient, % VK) Spitzenkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über ein Dosierungsintervall ($AUC_{0-\tau}$) im Steady State 30,2 $\mu\text{g/ml}$ (17 %) bzw. 607 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20 %).

Resorption

Es erfolgt keine Resorption, da Xenozyme intravenös angewendet wird.

Verteilung

Das geschätzte mittlere (% VK) Verteilungsvolumen von Olipudase alfa beträgt 13,1 l (18 %).

Biotransformation

Olipudase alfa ist ein rekombinantes humanes Enzym und wird vermutlich proteolytisch zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Die mittlere (%VK) Clearance von Olipudase alfa beträgt 0,331 l/h (22 %). Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) reichte von 31,9 bis 37,6 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität

Olipudase alfa zeigte über den Dosisbereich von 0,03 bis 3 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik. Nach einem Schema der Dosiserhöhung von 0,1 mg/kg bis zur Erhaltungsdosis von 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen war die Akkumulation von Olipudase alfa im Plasma minimal.

Besondere Patientengruppen

Es gab keine klinisch bedeutsamen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Olipudase alfa.

Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass die Exposition bei asiatischen (n = 2) Patienten und Patienten anderer Ethnien (n = 2) innerhalb des Expositionsbereichs lagen, der bei kaukasischen Patienten beobachtet wurde.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Populationspharmakokinetische Analysen wiesen auf keinen Unterschied bei der Exposition von älteren Patienten hin (in den klinischen Studien zu Xenozyme waren nur 2 Patienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren eingeschlossen).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa wurde bei 20 pädiatrischen Patienten darunter 4 Jugendlichen, 9 Kindern und 7 Kindern/Kleinkindern beurteilt (Tabelle 11). Die Exposition gegenüber Olipudase alfa war bei pädiatrischen Patienten geringer als bei erwachsenen Patienten. Diese Unterschiede wurden jedoch nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

Tabelle 11: Mittelwerte (%VK) pharmakokinetischer Parameter von Olipudase alfa nach Gabe von 3 mg/kg alle 2 Wochen bei Jugendlichen, Kindern und Kindern/Kleinkindern mit ASMD

Altersgruppe	Alter (Jahre)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Jugendliche (n = 4)	12 < 18	27,5 (8)	529 (7)
Kinder (n = 9)	6 < 12	24,0 (10)	450 (15)
Kinder/Kleinkinder (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Beschreibende Statistik der Post-hoc-Schätzer der Exposition im Steady State mithilfe der populationspharmakokinetischen Analyse.

$AUC_{0-\tau}$: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über ein Dosierungsintervall; C_{max} : maximale Plasmakonzentration; n: Anzahl der Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Olipudase alfa ist ein rekombinantes Protein und wird vermutlich proteolytisch abgebaut. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Olipudase alfa beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vier Patienten (11,1 %) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ($60 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance} < 90 \text{ ml/min}$) wurden in die ASCEND-Studie aufgenommen. Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa zeigte bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine klinisch bedeutsamen Unterschiede. Die Auswirkungen einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Olipudase alfa sind nicht bekannt. Es ist nicht zu erwarten, dass Olipudase alfa über die Nieren ausgeschieden wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Olipudase alfa beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe und Toxizität bei wiederholter Gabe, die an Wildtyp-Tieren (Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen) durchgeführt wurden, lassen die präklinischen Daten bei Dosen, welche die für den Menschen empfohlene maximale Dosis (MRHD) um das 10-fache überschreiten, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Beurteilung der Mutagenität und des kanzerogenen Potenzials von Olipudase alfa wurden nicht durchgeführt.

Bei Knockout-Mäusen für die saure Sphingomyelinase (ASMKO-Mäuse, ein Tiermodell für die ASMD) trat nach Verabreichung von Einzeldosen von Olipudase alfa in Form von intravenöser Bolusinjektion, die $\geq 3,3$ -mal höher waren als die MRHD, Mortalität auf. Allerdings zeigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, dass die Verabreichung von Olipudase alfa über ein Schema zur Dosissteigerung zu keiner substanzbezogenen Mortalität führte und den Schweregrad anderer Toxizitätsbefunde reduzierte, und zwar bis zur höchsten getesteten Dosis, die 10-mal höher war als die MRHD.

Bei trächtigen Mäusen, die täglich mit Olipudase alfa in einer Dosierung behandelt wurden, die der Exposition beim Menschen unter der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis und Häufigkeit entsprach, wurde eine erhöhte Anzahl von Exenzephalie beobachtet. Diese Inzidenz war geringfügig höher als die aus früheren Kontrolldaten. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt. Die tägliche intravenöse Anwendung von Olipudase alfa bei trächtigen Kaninchen führte in Dosierungen, die die Exposition beim Menschen in der empfohlenen therapeutischen Dosierung und Häufigkeit signifikant überstiegen, nicht zu fötalen Fehlbildungen oder Abweichungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methionin
Dinatriumphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

48 Monate.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch und Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Verdünnung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung auf 0,1 mg/ml bis 3,5 mg/ml wurde für 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nach der Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit silikonisiertem Lyophilisierungsstopfen aus Chlorbutylelastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Jede Packung enthält 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

- 1) Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der verschriebenen Dosis bestimmen.
 Patientengewicht (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg). Patientendosis (in mg) geteilt durch 20 mg/Durchstechflasche = Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen. Wenn die Anzahl an Durchstechflaschen einen Bruchteil enthält, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.
- 2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20 bis 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
- 3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem 5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite in die Durchstechflasche gegeben wird.
- 4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin und her rollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die Xenozyme-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässigen Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.
- 6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der verordneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 12 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten).

Tabelle 12: Empfohlene Volumina für die Infusion

	Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 10 kg	Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg	Körpergewicht ≥ 20 kg (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
Dosis (mg/kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)
0,03	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	n. z.
0,1	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	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

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 12):
 - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden.
 - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen.
 Beispiel: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben.

- Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden).
 - Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:
 - Leerer Infusionsbeutel:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben.
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
 - Vorgefüllter Infusionsbeutel:
 - Aus dem mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 12 angegeben zu erhalten.
 - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
- 7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne transparente Fäden) auf.
 - 8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Inline-Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.
 - 9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Xenozyme in den einzelnen Mitgliedsstaaten stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und sonstige Aspekte des Programms mit der national zuständigen Behörde ab.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, spezifische Sicherheitsbedenken zu minimieren.

Der MAH sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Xenozyme vermarktet wird, dafür, dass alle Angehörige der Heilberufe und Patienten/Betreuungspersonen, die Xenozyme voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, über medizinisches Fachpersonal/Fachorganisationen Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen

1. Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen

- 1.1. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe enthält die folgenden Hauptelemente:

- Auf dem Deckblatt die Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes/des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist.
- Erinnerung daran, vor Beginn der Behandlung die Fachinformation (SmPC) zu lesen.
- Um sicherzustellen, dass auf das Risiko der Immunogenität, deren Überwachung und Behandlung geachtet wird, enthält der Leitfaden folgende Informationen:
 - Es ist erforderlich, dass bei einer Heiminfusion das medizinische Fachpersonal in Notfallmaßnahmen geschult ist und vor Infusionsbeginn Gerätschaften für Wiederbelebensmaßnahmen bereitgelegt haben muss.
 - Informationen zu Anzeichen und Symptomen von infusionsbedingten Reaktionen (IAR), schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie sowie empfohlene Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei deren Auftreten.
 - Erinnerung daran, ausschließlich die vom Arzt verschriebene Erhaltungsdosis (mg/kg) zu verabreichen.
- Anweisung, sich an den verschreibenden/behandelnden Arzt zu wenden, wenn beim Patienten Anzeichen oder Symptome von IAR, Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftraten oder wenn eine oder mehrere Infusionen des Patienten versäumt oder verspätet durchgeführt wurden.
- Medizinische Beurteilung des Patienten vor Verabreichung der Heiminfusion.
- Anforderungen und Organisation der Heiminfusion, einschließlich Gerätschaften, Vorbehandlung und Notfallbehandlung.
- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels, einschließlich aller Schritte der Zubereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung, um dem Risiko von Medikationsfehlern vorzubeugen.
- Eine Berechnungsvorlage zur Herstellung der Infusionslösung auf Basis der verschriebenen Erhaltungsdosis und des Körpergewichts des Patienten mit dem Hinweis, die Berechnung und das Infusionsdatum zu dokumentieren.
- Die Berechnungsvorlage kann als Basis für die Dokumentation der Infusionsdaten in der Patientenakte dienen.

- Erinnerung zu prüfen, ob weitere Materialien benötigt werden.

2. Schulungsmaterialien für Patienten:

2.1 Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Die Patientenkarte enthält die folgenden Elemente:

- Aufforderung an Patienten/Betreuungspersonen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn auf der Karte aufgeführte Anzeichen und Symptome von IAR, schwere Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftreten oder sich während und nach der Infusion verschlimmern, und dass dem behandelnden/verschreibenden Arzt das Ereignis zu melden ist.
- Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes/des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist.
- Aufforderung, dass Frauen im gebärfähigen Alter mit ihrem Arzt über die Notwendigkeit von Kontrazeptionsmaßnahmen sprechen müssen.
- Aufforderung an Frauen im gebärfähigen Alter, Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie annehmen, schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Olipudase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Olipudase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Methionin

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Saccharose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5 Durchstechflaschen

10 Durchstechflaschen

25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Weitere Informationen erhalten Sie hier: QR-Code scannen oder unter www.xenpozyme.info.sanofi

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1659/001 1 Durchstechflasche
EU/1/22/1659/002 5 Durchstechflaschen
EU/1/22/1659/003 10 Durchstechflaschen
EU/1/22/1659/004 25 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xenpozyme 20 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Olipudase alfa
i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg

6. WEITERE ANGABEN

Genzyme Europe B.V.-NL

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Olipudase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xenpozyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xenpozyme verabreicht wird?
3. Wie ist Xenpozyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xenpozyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xenpozyme und wofür wird es angewendet?

Was ist Xenpozyme?

Xenpozyme enthält ein Enzym namens Olipudase alfa.

Wofür wird Xenpozyme angewendet?

Xenpozyme wird angewendet zur Behandlung einer vererbten Krankheit namens Saure-Sphingomyelinase-Mangel (ASMD). Es wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen mit ASMD des Typs A/B oder B zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen der ASMD, die außerhalb des Gehirns auftreten.

Wie wirkt Xenpozyme?

Patienten mit ASMD fehlt eine voll funktionsfähige Version des Enzyms saure Sphingomyelinase. Dies führt zu einer Anreicherung einer Substanz namens Sphingomyelin, die zur Schädigung von Organen wie Milz, Leber, Herz, Lunge und dem Blut führt. Olipudase alfa wirkt wie das natürliche Enzym und dient somit als Ersatz, was die Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen verringert und die Anzeichen und Symptome behandelt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xenpozyme verabreicht wird?

Sie dürfen Xenpozyme nicht erhalten,

- wenn Sie lebensbedrohende allergische (anaphylaktische) Reaktionen auf Olipudase alfa (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ unten) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie können Nebenwirkungen bekommen, die als infusionsbedingte Reaktionen bezeichnet werden und durch die Infusion (Tropf) des Arzneimittels verursacht sein können. Diese Nebenwirkungen können auftreten, während Sie Xenozyme erhalten oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion.

Sie können allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4) und Beschwerden wie Kopfschmerzen, einen erhabenen, juckenden Ausschlag (Nesselausschlag), Fieber, Übelkeit, Erbrechen und juckende Haut einschließen.

Wenn Sie vermuten, eine infusionsbedingte Reaktion zu haben, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Wenn Sie während der Infusion eine schwere allergische Reaktion haben, wird Ihr Arzt die Infusion abbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten. Ihr Arzt wird die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von Xenozyme abwägen.

Wenn Sie eine leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktion haben, kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Infusion vorübergehend unterbrechen, die Infusionsgeschwindigkeit senken und/oder die Dosis reduzieren.

Möglicherweise gibt Ihnen Ihr Arzt auch andere Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung allergischer Reaktionen bzw. hat diese gegeben.

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen und danach in regelmäßigen Abständen während der Dosissteigerungsphase wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion (Messung der Leberenzym Spiegel) zu überprüfen (siehe Abschnitt 3).

Anwendung von Xenozyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Xenozyme bei Schwangeren vor. Xenozyme ist möglicherweise für ungeborene Kinder schädlich, wenn es von Frauen während der Schwangerschaft angewendet wird. Xenozyme sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Frauen, die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Xenozyme zuverlässige Maßnahmen zur Verhütung ergreifen.

Es ist nicht bekannt, ob Xenozyme in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben, zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie abstillen oder die Anwendung von Xenozyme beenden sollten, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Xenozyme für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xenozyme kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da ein niedriger Blutdruck auftreten kann (kann zu Ohnmachtsgefühl führen).

Xenozyme enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,02 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,15 % der für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung und $\leq 0,38$ % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Xenozyme anzuwenden?

Xenozyme wird Ihnen als Infusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal gegeben, das über Erfahrung mit der Behandlung von ASMD oder anderen Stoffwechselstörungen verfügt.

Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und wird Ihnen alle zwei Wochen gegeben. Die Behandlung beginnt mit einer niedrigen Arzneimitteldosis, die schrittweise erhöht wird. Die Infusion dauert üblicherweise ungefähr 3 bis 4 Stunden, kann aber je nach Beurteilung durch Ihren Arzt eine längere oder kürzere Zeit benötigen. Die Dauer kann während der Dosissteigerungsphase kürzer sein.

Erwachsene Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenozyme beträgt 0,1 mg pro kg Körpergewicht. Die Dosis wird planmäßig schrittweise alle 2 Wochen erhöht, bis die empfohlene Erhaltungsdosis von 3 mg pro kg Körpergewicht erreicht wird. Normalerweise dauert es bis zu 14 Wochen, bis die empfohlene Dosis erreicht ist. Dieser Vorgang kann aber nach Ermessen Ihres Arztes auch längere Zeit benötigen.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenozyme beträgt 0,03 mg pro kg Körpergewicht. Die nachfolgenden Dosen sollten gemäß einem Plan bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 3 mg pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen erhöht werden. Normalerweise dauert es bis zu 16 Wochen, bis die empfohlene Dosis erreicht ist. Dieser Vorgang kann aber nach Ermessen Ihres Arztes auch längere Zeit benötigen.

Heiminfusion

Ihr Arzt kann eine Heiminfusion von Xenozyme in Erwägung ziehen, wenn Ihre Erhaltungsdosis erreicht wurde und Sie die Infusionen gut vertragen. Die Entscheidung für einen Wechsel zur Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung Ihres Arztes erfolgen. Wenn bei Ihnen während einer Xenozyme-Infusion eine Nebenwirkung auftritt, kann die für die Heiminfusion zuständige Person die Infusion beenden und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten.

Hinweise zur sachgemäßen Anwendung

Xenozyme wird als intravenöse Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) gegeben. Es wird als Pulver bereitgestellt, das vor der Gabe mit sterilem Wasser gemischt wird.

Wenn Sie mehr Xenozyme erhalten haben, als Sie sollten

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei der üblichen Gabe Ihrer Infusion eine Änderung vermuten. Da Xenozyme von medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist eine Überdosierung unwahrscheinlich.

Wenn Sie eine Infusion von Xenozyme auslassen

Es ist wichtig, dass die Infusion alle 2 Wochen durchgeführt wird. Eine Infusion wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Infusionstermin gegeben wird. Je nach Anzahl der versäumten Infusionen muss Ihr Arzt möglicherweise wieder mit einer niedrigeren Dosis beginnen.

Wenn Sie eine Infusion versäumt haben oder einen geplanten Termin nicht einhalten können, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während und innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion des Arzneimittels wurden bei Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen können plötzlich auftretende schwere allergische Reaktionen, erhebener, juckender Ausschlag (Nesselausschlag), Ausschlag, erhöhte Leberenzymwerte und einen unregelmäßigen Herzschlag umfassen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion oder eine allergische Reaktion auftritt.

Wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben, erhalten Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel, um diese zu behandeln oder dieser zukünftig vorzubeugen. Bei einer schweren Infusionsreaktion kann Ihr Arzt die Infusion von Xenopozyme abbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Fieber – erhöhte Körpertemperatur
- Erhabener, juckender Ausschlag (Nesselsucht)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelschmerzen
- Juckende Haut
- Erhöhte Blutwerte bei Tests auf Entzündungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ausschlag (verschiedene Arten von Ausschlag, manchmal mit Juckreiz)
- Schmerzen im Oberbauch
- Ermüdung
- Ungewöhnliche Blutwerte bei Leberfunktionstests
- Durchfall
- Hautrötung
- Gelenkschmerzen
- Rückenschmerzen
- Schüttelfrost
- Atembeschwerden
- Bauchbeschwerden
- Knochenschmerzen
- Schmerzen
- Niedriger Blutdruck
- Starker Herzschlag, der schnell oder unregelmäßig sein kann
- Schneller Herzschlag
- Leberschmerzen
- Schwere allergische Reaktionen
- Starkes Wärmegefühl
- Reizung von Rachen und Kehlkopf
- Engegefühl und Schwellung des Rachens
- Keuchen
- Hautläsionen (wie etwa feste erhabene oder rote flache Veränderungen)
- Schnelles Anschwellen unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Armen und Beinen, was lebensbedrohlich sein kann, wenn die Schwellung im Rachen die Atemwege blockiert

- Schmerzen im Oberbauch
- Juckende oder rote Augen
- Augenbeschwerden
- Schwächegefühl
- Ungewöhnliche Blutwerte bei Tests auf Entzündungen
- Reaktionen an der Katheterstelle, darunter Schmerzen, Juckreiz oder Schwellung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xenpozyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Xenpozyme nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nach der Verdünnung wird eine sofortige Anwendung empfohlen.

Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, kann sie bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25°C) aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung kann die Lösung bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xenpozyme enthält

Der Wirkstoff ist Olipudase alfa. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Olipudase alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind

- Methionin
- Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
- Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
- Saccharose

siehe Abschnitt 2 „Xenpozyme enthält Natrium“.

Wie Xenpozyme aussieht und Inhalt der Packung

Xenpozyme ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (20 mg/Durchstechflasche).

Das Pulver ist ein weißes bis cremeweißes, gefriergetrocknetes Pulver.

Das Mischen mit sterilem Wasser ergibt eine klare, farblose Lösung. Die Lösung muss vor der Infusion weiter verdünnt werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen sowie auf der Internetseite www.xenozyme.info.sanofi oder durch Scannen des nachfolgenden QR-Codes (auch auf dem Umkarton abgebildet) mit einem Smartphone verfügbar.

<Platzhalter für QR-Code>

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung der Lösung gemäß Dosierung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

- 1) Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der verschriebenen Dosis bestimmen.
Patientengewicht (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg). Patientendosis (in mg) geteilt durch 20 mg/Durchstechflasche = Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen. Wenn die Anzahl an Durchstechflaschen einen Bruchteil enthält, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.
- 2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20 bis 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
- 3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem 5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite in die Durchstechflasche gegeben wird.
- 4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin- und herrollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die Xenozyme-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässige Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.

- 6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der geeigneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 1 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten).

Tabelle 1: Empfohlene Volumina für die Infusion

	Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 10 kg	Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg	Körpergewicht ≥ 20 kg (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
Dosis (mg/kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)
0,03	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	n. z.
0,1	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1,0	20	50	100	100
2,0	50	75	200	100
3,0	50	100	250	100

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 1):
 - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden.
 - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen.
Beispiel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben.
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden).
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:
 - Leerer Infusionsbeutel:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben.
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
 - Vorgefüllter Infusionsbeutel:
 - Aus dem mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 1 angegeben zu erhalten.
 - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden).

- 7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne transparente Fäden) auf.
- 8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2- μ m-Inline-Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.
- 9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.