

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 4 mg d'olipudase alfa*.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 0,60 mg de sodium.

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 20 mg d'olipudase alfa*.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 3,02 mg de sodium.

Après reconstitution, chaque flacon contient 4 mg d'olipudase alfa par mL. Chaque flacon doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6).

*L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante produite dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (Poudre à diluer).
Poudre lyophilisée, blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenpozyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Xenpozyme doit être supervisé par un professionnel de santé ayant l'expérience de la prise en charge de l'ASMD ou d'une autre maladie métabolique héréditaire. La perfusion de Xenpozyme doit être administrée par un professionnel de santé ayant accès à un traitement médical

approprié pour prendre en charge les réactions sévères potentielles telles que les réactions d'hypersensibilité systémiques graves.

Posologie

Le métabolisme rapide par l'olipudase alfa de la sphingomyéline (SM) accumulée génère des produits de dégradation pro-inflammatoires, qui peuvent induire des réactions associées à la perfusion et/ou des augmentations transitoires des enzymes hépatiques.

Le traitement par Xenpozyme doit toujours être instauré selon un schéma d'escalade de dose (voir ci-dessous) afin de minimiser le risque de réactions associées à la perfusion, y compris les réactions de phase aiguë et les augmentations des transaminases hépatiques. Toutes les instructions pour la posologie et l'administration (voir ci-dessous), la préparation et la manipulation (voir rubrique 6.6) doivent être suivies afin d'éviter le risque de surdosage (voir rubrique 4.9). Veuillez noter que l'escalade de dose chez les patients pédiatriques est différente de celle chez les adultes. En plus du schéma d'escalade de dose, chaque dose doit être administrée en utilisant un débit de perfusion échelonné (voir Tableaux 3 et 4).

En cas d'oubli de doses, voir également ci-dessous. La perfusion à domicile pour les patients ne doit être envisagée qu'après la phase d'escalade de dose.

La posologie de Xenpozyme est calculée à partir du poids corporel réel pour les patients avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) ≤ 30 ou à partir du poids corporel idéal pour les patients avec un IMC > 30 (voir la rubrique concernant les patients avec un IMC > 30).

Adultes

Phase d'escalade de dose

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,1 mg/kg* pour les adultes (voir également la sous-rubrique Doses manquées pour des recommandations supplémentaires) et, par la suite, la dose doit être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 1 :

Tableau 1: Schéma d'escalade de dose chez l'adulte

Patients adultes (≥ 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,1 mg/kg*
Deuxième dose (Semaine 2)	0,3 mg/kg*
Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg*
Quatrième dose (Semaine 6)	0,6 mg/kg*
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg*
Sixième dose (Semaine 10)	1 mg/kg*
Septième dose (Semaine 12)	2 mg/kg*
Huitième dose (Semaine 14)	3 mg/kg* (dose d'entretien recommandée)

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC ≤ 30 . Pour les patients avec un IMC > 30 , un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée de Xenpozyme est de 3 mg/kg* toutes les 2 semaines.

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC ≤ 30 . Pour les patients avec un IMC > 30 , un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Population pédiatrique

Phase d'escalade de dose

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,03 mg/kg* pour les patients pédiatriques, et la dose doit ensuite être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Schéma d'escalade de dose chez les patients pédiatriques

Patients pédiatriques (0 à < 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,03 mg/kg*
Deuxième dose (Semaine 2)	0,1 mg/kg*
Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg*
Quatrième dose (Semaine 6)	0,3 mg/kg*
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg*
Sixième dose (Semaine 10)	0,6 mg/kg*
Septième dose (Semaine 12)	1 mg/kg*
Huitième dose (Semaine 14)	2 mg/kg*
Neuvième dose (Semaine 16)	3 mg/kg* (dose d'entretien recommandée)

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC \leq 30. Pour les patients avec un IMC $>$ 30, un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée de Xenpozyme est de 3 mg/kg* toutes les 2 semaines.

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC \leq 30. Pour les patients avec un IMC $>$ 30, un poids idéal optimisé doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Patients avec un IMC $>$ 30

Chez les patients adultes et pédiatriques ayant un indice de masse corporelle (IMC) $>$ 30, le poids corporel utilisé pour calculer la dose de Xenpozyme est estimé selon la méthode suivante (pour les phases d'escalade de dose et d'entretien).

Poids corporel (kg) à utiliser pour le calcul de la dose = $30 \times (\text{taille réelle en m})^2$

Exemple :

Pour un patient avec :

IMC de 38

Poids corporel de 110 kg

Taille de 1,7 m.

La dose à administrer sera calculée en utilisant un poids corporel égal à $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doses manquées

Une dose est considérée comme manquée lorsqu'elle n'est pas administrée dans les 3 jours suivant la date prévue. En cas de dose manquée de Xenpozyme, la dose suivante doit être administrée comme décrit ci-dessous dès que possible. Par la suite, les administrations doivent être programmées toutes les 2 semaines à partir de la date de la dernière administration.

Pendant la phase d'escalade de dose :

- Si 1 perfusion est manquée : la dernière dose tolérée doit être administrée, avant la reprise de l'escalade de dose selon le schéma posologique chez les adultes (Tableau 1) ou chez les patients pédiatriques (Tableau 2).
- Si 2 perfusions consécutives sont manquées : 1 niveau de dose inférieur à la dernière dose tolérée (en utilisant une dose minimale de 0,3 mg/kg) doit être administré, avant la reprise de l'escalade de dose conformément au Tableau 1 ou au Tableau 2.
- Si 3 perfusions consécutives ou plus sont manquées : l'escalade de dose doit être reprise à 0,3 mg/kg conformément au Tableau 1 ou au Tableau 2.

Lors de la prochaine perfusion planifiée après une dose manquée, si la dose administrée est de 0,3 ou 0,6 mg/kg, cette dose doit être administrée deux fois conformément au Tableau 1 ou au Tableau 2.

Pendant la phase d'entretien :

- Si 1 perfusion d'entretien est manquée : la dose d'entretien doit être administrée et le calendrier de traitement ajusté en conséquence.

- Si 2 perfusions d'entretien consécutives sont manquées : 1 dose inférieure à la dose d'entretien (c.-à-d. 2 mg/kg) doit être administrée. Puis, pour les perfusions suivantes, la dose d'entretien (3 mg/kg) doit être administrée toutes les 2 semaines.
- Si 3 perfusions d'entretien consécutives ou plus sont manquées : l'escalade de dose doit être reprise à 0,3 mg/kg conformément au Tableau 1 ou au Tableau 2.

Surveillance des taux de transaminases

Les taux de transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) doivent être recueillis avant l'initiation du traitement et surveillés pendant toute la phase d'escalade de dose (voir rubrique 4.4). Si les taux de transaminases avant perfusion sont augmentés par rapport à la valeur initiale et > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie de Xenpozyme peut être ajustée (répétition ou réduction de la dose précédente) ou le traitement peut être temporairement interrompu en fonction de l'élévation des transaminases. Si un patient nécessite un ajustement de posologie ou une interruption du traitement, la reprise du traitement doit suivre le schéma d'escalade de dose indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2 pour les patients adultes et pédiatriques, respectivement, ainsi que les recommandations en cas de doses manquées (voir section Doses manquées).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Xenpozyme est exclusivement réservé à une utilisation par voie intraveineuse. Les perfusions doivent être administrées de manière progressive, de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Après reconstitution et dilution, la solution est administrée par perfusion intraveineuse. Les débits de perfusion doivent être augmentés progressivement pendant la perfusion uniquement en l'absence de réactions associées à la perfusion (en cas de réactions associées à la perfusion, voir la rubrique 4.4). Le débit de perfusion et la durée de la perfusion (+/- 5 min) pour chaque étape de perfusion sont détaillés dans le Tableau 3 et le Tableau 4.

Lors de la détermination du débit de perfusion dans les Tableaux 3 et 4, utiliser le niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose, disponible soit dans le Tableau 1 (patients adultes) soit dans le Tableau 2 (patients pédiatriques).

Tableau 3 : Débit de perfusion et durée de la perfusion chez les patients adultes

Dose* (mg/kg)	Débit de perfusion Durée de la perfusion				Durée approximative de la perfusion
	étape 1	étape 2	étape 3	étape 4	
0,1	20 mL/h pendant 20 min	60 mL/h pendant 15 min	NA	NA	35 min
0,3 à 3	3,33 mL/h pendant 20 min	10 mL/h pendant 20 min	20 mL/h pendant 20 min	33,33 mL/h pendant 160 min	220 min

h : heure ; min : minute ; NA : Non applicable

*Niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose dans le Tableau 1

Tableau 4 : Débit de perfusion et durée de la perfusion chez les patients pédiatriques

Dose* (mg/kg)	Débit de perfusion Durée de la perfusion				Durée approximative de la perfusion
	Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	
0,03	0,1 mg/kg/h pour toute la durée de la perfusion	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h au- delà	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h pendant 20 min	0,6 mg/kg/h au-delà	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h pendant 20 min	0,6 mg/kg/h pendant 20 min	1 mg/kg/h au-delà	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h : heure ; min : minute ; NA : Non applicable

*Niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose dans le Tableau 2

Les signes et les symptômes de Réactions Associées à la Perfusion (RAP), tels que céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements, et autres signes ou symptômes d'hypersensibilité doivent être surveillés pendant la perfusion. Selon la gravité des symptômes, il pourra être nécessaire de ralentir, interrompre ou arrêter la perfusion, et un traitement médical approprié devra être instauré si nécessaire.

En cas d'hypersensibilité et/ou de réaction anaphylactique sévère, le traitement par Xenpozyme doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.4).

À la fin de la perfusion (une fois la seringue ou la poche de perfusion vide), la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé lors de la dernière partie de la perfusion.

Perfusion à domicile pendant la phase d'entretien

Une perfusion à domicile sous la supervision d'un professionnel de santé peut être envisagée pour les patients sous dose d'entretien qui tolèrent bien leurs perfusions. La décision de passer à des perfusions à domicile doit être prise après évaluation et recommandation par le médecin prescripteur.

Une assistance médicale appropriée, notamment un soignant formé aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque Xenpozyme est administré. En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions aiguës, arrêter immédiatement la perfusion de Xenpozyme, instaurer un traitement médical approprié et consulter un médecin. En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, les perfusions suivantes doivent impérativement avoir lieu dans un cadre

clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire. La dose et les débits de perfusion doivent rester constants en cas d'administration à domicile et ne doivent pas être modifiés sans le contrôle du médecin prescripteur. En cas de doses manquées ou de retard de perfusion, le médecin prescripteur doit être contacté.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'olipudase alfa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Absence de passage de la barrière hémato-encéphalique

Xenpozyme n'est pas susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique ou de moduler les manifestations de la maladie au niveau du SNC.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Au cours des études cliniques, environ 58 % des patients traités par Xenpozyme ont présenté des RAP. Ces RAP comprenaient des réactions d'hypersensibilité et des réactions de phase aiguë (voir rubrique 4.8). Les RAP les plus fréquentes étaient : céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Des effets indésirables graves, incluant le décès, sont survenus après un surdosage pendant la phase d'escalade de dose (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Hypersensibilité/ anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par Xenpozyme (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 7 (17,5 %) patients adultes et 9 (45 %) patients pédiatriques, dont un patient pédiatrique qui a présenté une anaphylaxie.

Conduite à tenir

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion et pendant une période de temps appropriée après la perfusion, en fonction de l'évaluation clinique. Les patients doivent être informés des symptômes potentiels d'hypersensibilité/ d'anaphylaxie et qu'ils doivent solliciter des soins médicaux immédiats en cas d'apparition de symptômes. La conduite à tenir en cas de RAP doit être basée sur la sévérité des signes et des symptômes et peut inclure une interruption temporaire de la perfusion de Xenpozyme, une diminution du débit de perfusion et/ou un traitement médical approprié.

En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie sévère, Xenpozyme doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être mis en place. Le patient ayant présenté une anaphylaxie au cours de l'étude clinique a suivi un protocole de désensibilisation personnalisé qui lui a permis de reprendre le traitement à long terme par Xenpozyme à la dose d'entretien recommandée. Le médecin prescripteur doit évaluer les risques et les bénéfices d'une reprise du traitement par Xenpozyme après une anaphylaxie ou une réaction d'hypersensibilité sévère. Si une reprise de l'administration de Xenpozyme est envisagée après une anaphylaxie, le médecin prescripteur doit contacter le représentant local de Sanofi pour obtenir des conseils sur la réadministration. Chez ces patients, il convient de faire

preuve d'une extrême prudence, en ayant à disposition des mesures de réanimation appropriées, en cas de reprise de l'administration de Xenpozyme.

En cas de RAP légères ou modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion temporairement arrêtée, la durée de chaque étape de perfusion peut être augmentée et/ou la dose de Xenpozyme peut être réduite. Si un patient nécessite une réduction de la dose, une nouvelle escalade de dose doit suivre le schéma d'escalade de dose indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2 pour les patients adultes et pédiatriques, respectivement (voir rubrique 4.2).

Les patients peuvent recevoir une prémédication par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des glucocorticoïdes afin de prévenir ou réduire les réactions allergiques.

Immunogénicité

Des patients adultes et pédiatriques ont développé des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des RAP et des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment du développement d'ADA. La majorité des RAP et des réactions d'hypersensibilité étaient légères ou modérées et ont été prises en charge selon des pratiques cliniques standard.

La recherche des ADA de type IgE peut être envisagée pour les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère à l'olipudase alfa.

Tandis qu'aucune perte d'efficacité n'a été rapportée pendant les études cliniques, la recherche des ADA de type IgG peut être envisagée en cas de perte de réponse au traitement.

Augmentation transitoire des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant les perfusions ont été rapportées pendant la phase d'escalade de dose avec Xenpozyme dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Lors de la perfusion suivante programmée, ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux observés avant la perfusion de Xenpozyme.

Les taux de transaminases (ALAT et ASAT) doivent être mesurés dans le mois précédant l'initiation du traitement par Xenpozyme (voir rubrique 4.2). Lors de l'escalade de dose ou de la reprise du traitement après des doses manquées, les taux de transaminases doivent être mesurés dans les 72 heures précédant la prochaine perfusion de Xenpozyme planifiée. Si pendant l'escalade de dose le taux de transaminases initial ou avant perfusion est > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), des taux de transaminases additionnels doivent alors être mesurés dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion. Si les taux de transaminases avant la perfusion sont supérieurs à la valeur initiale et > 2 fois la LSN, la dose de Xenpozyme peut être ajustée (reprise de la dose antérieure ou réduction de la dose) ou le traitement peut être temporairement interrompu, en fonction de l'élévation des transaminases (voir rubrique 4.2).

Une fois la dose d'entretien recommandée atteinte, le dosage des transaminases peut être effectué dans le cadre de la prise en charge clinique de routine de l'ASMD.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 0,60 mg de sodium par flacon de 4 mg ou 3,02 mg de sodium par flacon de 20 mg, équivalant à 0,03 et 0,15 %, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte ou un adolescent, et $\leq 0,08\%$ et $\leq 0,38\%$, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal acceptable en sodium pour les enfants âgés de moins de 16 ans.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. L'olipudase alfa étant une protéine humaine recombinante, aucune interaction médicamenteuse médiée par le cytochrome P450 n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 14 jours après la dernière dose si Xenpozyme est arrêté.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'olipudase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Xenpozyme n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'olipudase alfa est excrétée dans le lait maternel. L'olipudase alfa a été détectée dans le lait de souris en lactation (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Xenpozyme en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant les effets de l'olipudase alfa sur la fertilité des hommes et des femmes. Les données des études effectuées chez l'animal ne montrent aucun effet nocif direct ou indirect sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une hypotension ayant été rapportée lors des études cliniques, Xenpozyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients traités par Xenpozyme étaient un épisode d'extrasystoles dans le contexte d'antécédents de cardiomyopathie chez 1 (2,5 %) patient adulte, et une réaction anaphylactique, une urticaire, un rash, une hypersensibilité et une augmentation du taux d'alanine aminotransférase, chacun rapportés chez 1 (5%) patient pédiatrique. L'incidence des RAP sévères liées à une hypersensibilité était plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées (31,7%), fièvre (25%), urticaire (21,7%), nausées (20%), vomissements (16,7%), douleurs abdominales (15%), myalgies (11,7%), prurit (10%) et augmentation du taux de protéine C-réactive (10%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'analyse groupée de la sécurité d'emploi réalisée à partir de 4 études cliniques (une étude de tolérance chez des patients adultes, ASCEND, ASCEND-Pends et une étude d'extension chez des patients adultes et pédiatriques) incluait un total de 60 patients (40 patients adultes et 20 patients pédiatriques) traités par Xenpozyme à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'analyse poolée de la sécurité d'emploi lors des études cliniques sont présentés dans le Tableau 5 par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables chez des patients traités par Xenpozyme dans le cadre de l'analyse poolée des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		Anaphylaxie et hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections oculaires		Hyperémie oculaire, gêne oculaire, prurit de l'oeil
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées de chaleur, bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Œdème pharyngé, gonflement pharyngé, sensation de gorge serrée, sibilances, irritation du larynx, dyspnée, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, vomissements	Diarrhée, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires		Hépatalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit	Angioœdème, érythème pigmenté fixe, rash, rash papuleux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash érythémateux, rash prurigineux, rash morbilliforme, papule, macule, érythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Douleur osseuse, arthralgie, dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Douleur, frissons, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, prurit au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, fatigue, asthénie
Investigations	Protéine C-réactive augmentée	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, ferritine sérique augmentée, taux de protéine C-réactive anormal, température augmentée

Description de certains effets indésirables

Réactions associées à la perfusion (RAP), notamment réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Des RAP ont été rapportées chez 55 % des patients adultes et chez 65 % des patients pédiatriques. Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes étaient : céphalées (22,5 %), nausées (15 %), urticaire (12,5 %), arthralgie (10 %), myalgie (10 %), fièvre (10 %), prurit (7,5 %), vomissements (7,5 %) et douleurs abdominales (7,5 %). Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient : fièvre (40 %), urticaire (35 %), vomissements (30 %), céphalées (20 %), nausées (20 %) et rash (15 %). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Des RAP liées à l'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, sont survenues chez 26,7 % des patients, 17,5 % des patients adultes et 45 % des patients pédiatriques dans les études cliniques. Les symptômes de RAP liés à l'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés étaient l'urticaire (20 %), le prurit (6,7 %), l'érythème (6,7 %) et le rash (5 %).

Lors des études cliniques, un patient pédiatrique a présenté une réaction anaphylactique sévère. Également, indépendamment du programme d'études cliniques, un patient âgé de 16 mois atteint d'ASMD de type A, traité par Xenpozyme, a présenté 2 réactions anaphylactiques. Des anticorps anti-olipudase alfa de type IgE ont été détectés chez les deux patients.

Chez 2 patients adultes et 3 patients pédiatriques, les symptômes de RAP étaient associés à des modifications des paramètres biologiques (p. ex. taux de protéine C-réactive, de ferritine) indiquant une réaction de phase aiguë.

Augmentations des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant une perfusion ont été signalées chez quelques patients traités par Xenpozyme pendant la phase d'escalade de dose dans les études cliniques. Lors de la perfusion suivante planifiée, ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux précédents antérieurs à la perfusion.

Au total, après 52 semaines de traitement par Xenpozyme, le taux moyen d'ALAT avait diminué de 45,9 % et le taux moyen d'ASAT avait diminué de 40,2 %, par rapport aux taux de base. Chez les patients adultes, l'ensemble des 16 patients avec un taux initial d'ALAT élevé avait normalisé leur ALAT et 10 des 12 patients avec un taux initial d'ASAT élevé avaient normalisé leur ASAT.

Immunogénicité

Dans l'ensemble, 16 patients adultes sur 40 (40%) et 13 patients pédiatriques sur 20 (65%) traités avec Xenpozyme ont développé des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA). Le délai médian de séroconversion à partir de la première perfusion de Xenpozyme était d'environ 33 semaines chez les adultes et d'environ 10 semaines chez les patients pédiatriques. La majorité des patients positifs aux ADA (11 patients adultes sur 16 et 8 patients pédiatriques sur 13) présentaient une faible réponse en ADA (≤ 400) ou sont revenus à un statut négatif aux ADA. Quatre des 16 patients adultes positifs aux ADA et 5 des 13 patients pédiatriques positifs aux ADA ont développé des anticorps neutralisants (AcN) inhibant l'activité de l'olipudase alfa. Six patients ont développé des AcN à un seul point d'évaluation et 3 patients ont présenté une réponse intermittente. Un patient pédiatrique a présenté une réponse en ADA exacerbée par le traitement. Un patient pédiatrique a présenté une réaction anaphylactique et a développé des ADA de type IgE, et des ADA de type IgG avec un titre maximal de 1 600.

Aucun effet des ADA n'a été observé sur la pharmacocinétique et l'efficacité de Xenpozyme dans les populations adultes et pédiatriques. Le pourcentage de patients présentant des RAP apparues au cours du traitement (y compris des réactions d'hypersensibilité) était plus élevé chez les patients qui avaient développé des ADA apparues au cours du traitement que chez ceux qui n'en avaient pas développé (75,9 % contre 41,9 %).

Population pédiatrique

À l'exception d'une incidence de RAP liées à l'hypersensibilité plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes, le profil de sécurité d'emploi de Xenpozyme chez les patients pédiatriques et adultes était similaire.

Utilisation à long terme

Dans l'ensemble, le profil des événements indésirables observés chez les patients adultes et pédiatriques dans le cadre d'une utilisation à plus long terme était en cohérence avec celui observé pendant la première année de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).*

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de Xenpozyme ont été rapportés chez des patients pédiatriques pendant l'escalade de dose. Certains de ces patients ont présenté des effets indésirables graves, y compris le décès, dans les 24 heures suivant le début du traitement. Les principales observations cliniques comprenaient une insuffisance respiratoire, une hypotension, des élévations significatives des tests de la fonction hépatique et des hémorragies gastro-intestinales.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec Xenpozyme. En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être étroitement surveillé en milieu hospitalier afin de détecter le développement de RAP, y compris les réactions de phase aiguë. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, Enzymes, code ATC : A16AB25

Mécanisme d'action

L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante qui réduit l'accumulation de sphingomyéline (SM) dans les organes des patients atteints de déficit en sphingomyélinase acide (ASMD).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Xenpozyme a été évaluée dans 3 études cliniques (étude ASCEND chez des patients adultes, étude ASCEND-Peds chez des patients pédiatriques et une étude d'extension chez des patients adultes et pédiatriques) portant sur un total de 61 patients atteints d'ASMD.

Étude clinique chez des patients adultes

L'étude ASCEND est une étude de phase II/III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à doses répétées, conduite chez des patients adultes atteints d'ASMD de type A/B et B. Au total, 36 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit Xenpozyme, soit un placebo. Le traitement a été administré aux deux groupes en perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines. Chez les patients recevant Xenpozyme, la dose a été augmentée de 0,1 mg/kg

jusqu'à une dose cible de 3 mg/kg. L'étude a été divisée en 2 périodes consécutives : une période d'analyse principale (PAP) randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, suivie d'une période d'extension du traitement (PET) d'une durée maximale de 4 ans. Les patients randomisés dans le bras placebo dans la PAP sont passés au traitement actif dans la PET pour atteindre la dose cible de 3 mg/kg, tandis que les patients du bras originel Xenpozyme ont continué le traitement.

Les patients inclus dans l'étude avaient une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLco) ≤ 70 % de la valeur normale prédite, un volume splénique ≥ 6 multiples de la normale (MN) mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) et des scores ≥ 5 pour le score lié à la splénomégalie (*splenomegaly related score*, SRS). Dans l'ensemble, à l'inclusion, les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 30 ans (intervalle : 18 à 66 ans). L'âge moyen (écart-type, ET) au moment du diagnostic de l'ASMD était de 18 (18,4) ans. A l'inclusion dans l'étude, des manifestations neurologiques ont été observées chez 9 patients adultes sur 36 (25%) présentant un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type A/B. Les 27 patients restants présentaient un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B.

Cette étude comprenait 2 critères principaux d'évaluation de l'efficacité indépendants : la variation en pourcentage de la DLco (en % de la valeur normale prédite) et du volume splénique (en MN), mesuré par IRM, entre l'inclusion et la semaine 52.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la variation en pourcentage du volume hépatique (en MN) et la numération plaquettaire entre l'inclusion et la semaine 52. Les paramètres pharmacodynamiques (taux de céramide et de lyso-sphingomyéline [une forme désacylée de la SM]) ont également été évalués.

Des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite ($p = 0,0004$) et du volume splénique ($p < 0,0001$), ainsi que du volume hépatique moyen ($p < 0,0001$) et de la numération plaquettaire ($p = 0,0185$) ont été observées dans le groupe Xenpozyme par rapport au groupe placebo pendant la période d'analyse principale de 52 semaines. Une amélioration significative de la variation moyenne en pourcentage de DLco en % de la valeur prédite, du volume splénique, du volume hépatique et de la numération plaquettaire a été constatée à la semaine 26 du traitement, la première évaluation du critère d'évaluation après administration.

Les résultats de la PAP à la semaine 52 sont détaillés dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Valeurs moyennes (ET) des critères d'évaluation de l'efficacité à l'inclusion et variation moyenne en pourcentage calculée par la méthode des moindres carrés (MC) (ET) entre l'inclusion et la semaine 52

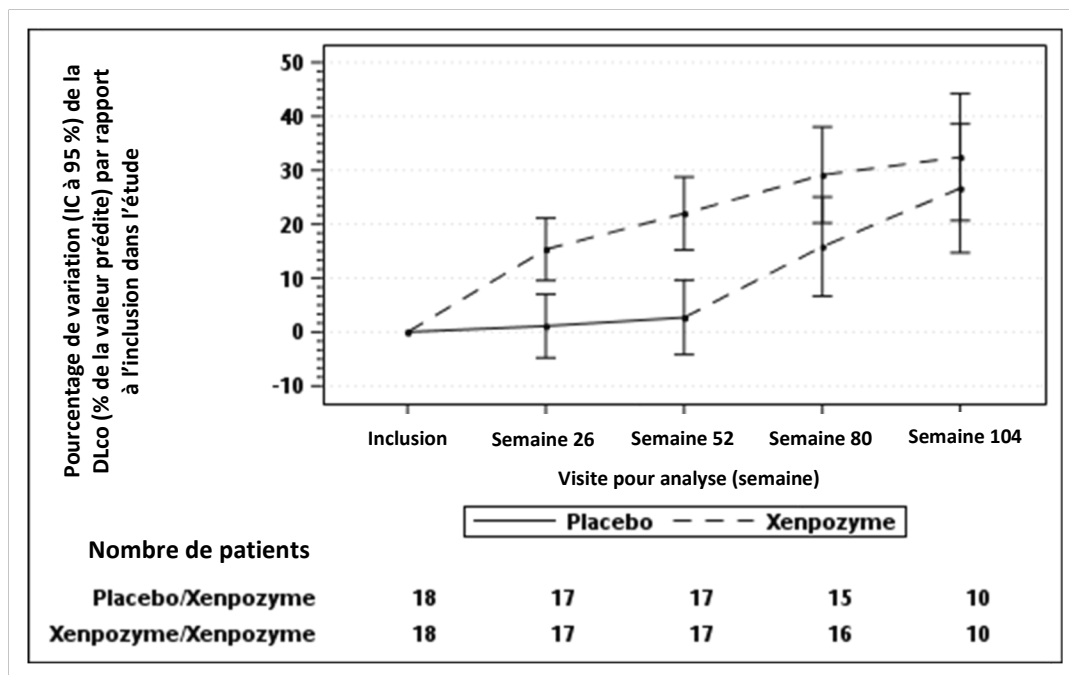
	Placebo (n = 18)	Xenozyme (n = 18)	Différence [IC à 95 %]	Valeur de p*
Critères d'évaluation principaux				
DLco moyenne en % de la valeur prédite à l'inclusion dans l'étude	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	3,0 (3,4)	22,0 (3,3)	19,0 (4,8) [9,3 ; 28,7]	0,0004
Volume splénique moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Pourcentage de variation du volume splénique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1 ; -32,8]	< 0,0001
Critères d'évaluation secondaires				
Volume hépatique moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Pourcentage de variation du volume hépatique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9 ; -19,3]	< 0,0001
Numération plaquettaire moyenne (10 ⁹ /l) à l'inclusion dans l'étude	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6 ; 26,1]	0,0185

*Statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

En outre, la lyso-sphingomyéline, qui est substantiellement élevée dans le plasma des patients atteints d'ASMD, a diminué de manière significative, reflétant une réduction de la teneur en sphingomyéline dans les tissus. La variation moyenne en pourcentage calculée par la méthode des MC entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 (ET) du taux plasmatique de lyso-sphingomyéline avant la perfusion était de -77,7 % (3,9) dans le groupe de patients traités par Xenozyme contre -5,0 % (4,2) dans le groupe placebo. La teneur en sphingomyéline dans le foie, évaluée par histopathologie, a diminué de 92,0 % (ET : 8,1) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 dans le groupe de patients traités par Xenozyme (contre une augmentation de 10,3 % (ET : 7,8) dans le groupe placebo).

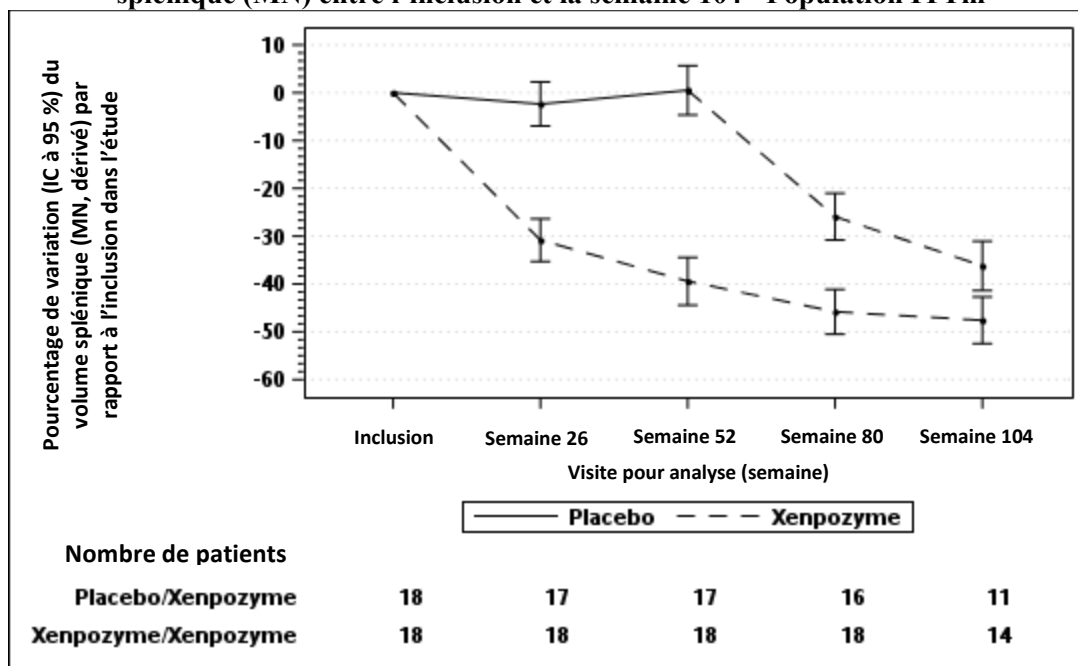
Dix-sept des 18 patients ayant reçu le placebo et 18 sur 18 patients ayant reçu Xenozyme pendant 52 semaines (PAP) ont respectivement démarré ou continué le traitement par Xenozyme sur une période de temps allant jusqu'à 4 ans. Les effets durables de Xenozyme sur les critères d'évaluation de l'efficacité jusqu'à la semaine 104 sont présentés dans les Figures 1 et 2 et dans le Tableau 7.

Figure 1 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage de la DLco (% de la valeur prédite) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm



Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.
 Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.
 Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu Xenpozyme.

Figure 2 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage du volume splénique (MN) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm



Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.
 Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.
 Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu Xenpozyme.

Tableau 7 : Pourcentage de variation moyenne des MC (ET) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 104 du volume hépatique (MN) et de la numération plaquettaire (10⁹/L) chez les patients traités avec Xenpozyme pendant 104 semaines.

	Groupe ayant reçu de l'olipudase alfa	
	Semaine 52 (début de la PET)	Semaine 104
N	17	14
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N : nombre de patients

Etude d'extension chez des patients adultes

Cinq patients adultes ayant participé à une étude en ouvert d'escalade de dose chez des patients atteints d'ASMD ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu Xenpozyme jusqu'à > 7 ans. Des améliorations durables de la DLco en % de la valeur prédite, des volumes splénique et hépatique et de la numération plaquettaire, par rapport à l'inclusion dans l'étude, ont été observées chez les patients adultes au cours de l'étude (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Pourcentage de variation moyenne (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion dans l'étude et le mois 78

	Mois 78 (N=5)
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite (ET)	55,3 % (48,1)
Pourcentage de variation du volume splénique (ET)	-59,5 % (4,7)
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-43,7 % (16,7)
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	38,5 % (14,7)

N : nombre de patients

Population pédiatrique

L'étude ASCEND-Peds (étude clinique de phase 1/2) est une étude multicentrique, en ouvert, à doses répétées visant à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de Xenpozyme administré pendant 64 semaines chez des patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints d'ASMD (type A/B et B). En outre, les critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité liés à l'organomégalie, aux fonctions pulmonaire et hépatique, et à la croissance linéaire ont été évalués à la semaine 52.

Au total, 20 patients (4 adolescents âgés de 12 à <18 ans, 9 enfants âgés de 6 à <12 ans et 7 nourrissons/enfants âgés de < 6 ans) ont été traités par une dose progressive de Xenpozyme via un schéma d'escalade de dose de 0,03 mg/kg à une dose cible de 3 mg/kg. Le traitement a été administré par perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines jusqu'à 64 semaines. Les patients inclus dans l'étude avaient un volume splénique ≥ 5 MN mesuré par IRM. Les patients étaient âgés de 1,5 à 17,5 ans, les deux sexes étant également représentés. L'âge moyen (ET) au diagnostic de l'ASMD était de 2,5 (2,5) ans. A l'inclusion dans l'étude, des manifestations neurologiques ont été observées chez 8 patients pédiatriques sur 20 (40%) présentant un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type A/B. Les 12 patients restants présentaient un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B.

Le traitement par Xenpozyme a entraîné des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite, des volumes splénique et hépatique, des numérations plaquettaires et de la progression de la croissance linéaire (telle que mesurée par les Z-scores de la taille) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Variation moyenne des MC en pourcentage (ET) ou variation (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion et la semaine 52 (toutes cohortes d'âge confondues)

	Valeur à l'inclusion dans l'étude (n = 20)	Semaine 52 (n = 20)
DLco moyenne en % de la valeur prédite (ET) Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite* IC à 95 %	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Volume splénique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume splénique (en MN) IC à 95 %	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Volume hépatique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume hépatique (en MN) IC à 95 %	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Numération plaquettaire moyenne (10 ⁹ /L) (ET) Pourcentage de variation de la numération plaquettaire IC à 95 %	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Z-scores moyens de la taille (ET) Variation des Z-scores de la taille* IC à 95 %	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

* La DLco a été évaluée chez 9 patients pédiatriques âgés de ≥ 5 ans qui étaient capables d'effectuer le test, la variation du Z-score moyen de la taille a été évaluée chez 19 patients pédiatriques.

En outre, les taux plasmatiques moyens selon les MC de céramide et de lyso-sphingomyéline avant perfusion ont diminué de 57% (ET : 5,1) et de 87,2% (ET : 1,3) respectivement, par rapport à l'inclusion dans l'étude et après 52 semaines de traitement.

Les effets de Xenpozyme sur les volumes splénique et hépatique, les plaquettes et les Z-scores de la taille étaient similaires dans toutes les cohortes d'âge pédiatriques incluses dans l'étude.

Étude d'extension chez des patients pédiatriques

Vingt patients pédiatriques de l'étude ASCEND-Peds ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu Xenpozyme jusqu'à > 5 ans.

Des améliorations durables des paramètres d'efficacité (DLco en % de la valeur prédite, les volumes splénique et hépatique, la numération plaquettaire, le Z-score de taille et l'âge osseux) ont été observées chez les patients pédiatriques au cours de l'étude jusqu'au mois 48 (voir Tableau 10).

Tableau 10 – Pourcentage moyen de variation ou variation (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion dans l'étude et le mois 48 (toutes les cohortes d'âge confondues)

	Mois 48
N	5
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite (ET)	60,3 (58,5)
N	7
Pourcentage de variation du volume splénique (ET)	-69,1 (4,1)
N	7
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-55,4 (11,0)
N	5
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	35,8 (42,4)
N	5
Variation des Z-scores de la taille (ET)	2,3 (0,8)
N	7
Variation de l'âge osseux (mois) (ET)	18,5 (19,0)

N : nombre de patients

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Xenpozyme dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du Déficit en Sphingomyélinase Acide (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'olipudase alfa a été évaluée chez 49 patients adultes atteints d'ASMD issus de toutes les études cliniques, recevant des administrations uniques ou multiples. À la dose de 3 mg/kg administrée une fois toutes les 2 semaines, la moyenne (coefficient de variation en pourcentage, CV %) de la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur un intervalle d'administration ($ASC_{0-\tau}$) à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 30,2 µg/mL (17 %) et 607 µg.h/mL (20 %).

Absorption

Il n'y a pas d'absorption puisque Xenpozyme est administré par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution moyen estimé (CV %) de l'olipudase alfa est de 13,1 L (18 %).

Biotransformation

L'olipudase alfa est une enzyme humaine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance moyenne (CV %) de l'olipudase alfa est de 0,331 L/h (22 %). La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) est comprise entre 31,9 et 37,6 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'olipudase alfa a démontré une pharmacocinétique linéaire à travers la plage de doses de 0,03 à 3 mg/kg. Après un protocole d'escalade de dose allant de 0,1 mg/kg à la dose d'entretien de 3 mg/kg,

administrée une fois toutes les 2 semaines, une accumulation minime des taux plasmatiques d'olipudase alfa a été observée.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée en fonction du sexe.

Une analyse de pharmacocinétique des populations a montré que le niveau d'exposition au traitement chez des patients Asiatiques (n=2) et chez des patients de race différente (n=2) était contenu dans l'intervalle d'exposition au traitement observée chez les patients Caucasiens.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différence d'exposition chez les patients âgés (seuls 2 patients entre 65 et 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques de Xenpozyme).

Patients pédiatriques

La PK de l'olipudase alfa a été évaluée chez 20 patients pédiatriques, dont 4 patients adolescents, 9 patients enfants et 7 patients enfants/nourrissons (Tableau 11). Les expositions à l'olipudase alfa étaient plus faibles chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes. Cependant, ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Tableau 11 - Moyenne (CV %) des paramètres PK de l'olipudase alfa après l'administration d'une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez des patients adolescents, enfants et enfants/nourrissons atteints de ASMD

Groupe d'âge	Âge (ans)	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-τ} (µg.h/mL)
Adolescent (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Enfant (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Enfant/nourrisson (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Les statistiques descriptives représentent les estimations post-hoc des expositions à l'état d'équilibre à l'aide de l'analyse de PK de population.

ASC_{0-τ} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle d'administration ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; n : nombre total de patients.

Insuffisance hépatique

L'olipudase alfa est une protéine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique. Par conséquent, des troubles de la fonction hépatique ne devraient pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

Insuffisance rénale

Quatre patients (11,1%) présentant une insuffisance rénale légère (60 mL/min ≤ clairance de la créatinine < 90 mL/min) ont été inclus dans l'étude ASCEND. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. L'impact de l'insuffisance rénale modérée à sévère sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'est pas connu. L'olipudase alfa ne devrait pas être éliminée par excrétion rénale. Par conséquent, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique et de toxicité à doses répétées menées chez des animaux de type sauvage (souris, rats, lapins, chiens et singes) à des niveaux de doses 10 fois supérieurs à la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme

(DMRH) ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Aucune étude visant à évaluer le potentiel mutagène et carcinogène de l'olipudase alfa n'a été réalisée.

Chez des souris knockout pour la sphingomyélinase acide (*acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (modèle pathologique pour l'ASMD), une mortalité a été observée après l'administration par injection intraveineuse en bolus de doses uniques d'olipudase alfa $\geq 3,3$ fois plus élevées que la DMRH. Cependant, des études à doses répétées montrent que l'administration d'olipudase alfa selon un schéma d'escalade de dose n'a pas entraîné de mortalité liée au composé et a réduit la gravité d'autres résultats de toxicité jusqu'à la plus forte dose testée, soit de 10 fois la DMRH.

Une incidence accrue d'exencéphalie a été observée lorsque des souris gravides ont été traitées quotidiennement par olipudase alfa à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique d'entretien et à la fréquence recommandées. Cette incidence était légèrement plus élevée que les données historiques des témoins. La pertinence de cette observation chez l'Homme, est inconnue. L'administration intraveineuse quotidienne d'olipudase alfa à des lapines gravides n'a pas entraîné de malformations ou de variations foetales à des expositions qui excèdent de façon significative l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique d'entretien et à la fréquence recommandées.

Chez les souris qui ont reçu 3 mg/kg d'olipudase alfa le jour 7 du post-partum, l'olipudase alfa a été détectée dans le lait 2 jours après l'administration.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-méthionine
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Saccharose

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts :
60 mois.

Médicament reconstitué :

Après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement pour réaliser la dilution, les durées et conditions de conservation avant la dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Médicament dilué :

Après dilution avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) pour préparations injectables, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée entre 0,1 mg/mL et

3,5 mg/mL pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, et jusqu'à 12 heures (temps de perfusion inclus) lorsque le produit est conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après la dilution, les durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C suivi de 12 heures (temps de perfusion inclus) à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

4 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 5 mL (verre de type I) avec un bouchon en élastomère chlorobutylé siliconé pour la lyophilisation et une bague en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 1, 5 ou 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

20 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 20 mL (verre de type I) avec un bouchon en élastomère chlorobutylé siliconé pour la lyophilisation et une bague en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 1, 5, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons sont à usage unique.

Les perfusions doivent être administrées par paliers, de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

Préparation de la solution d'administration

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, puis administrée par perfusion intraveineuse.

Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques. Des dispositifs de filtration ne doivent jamais être utilisés pendant la préparation de la solution pour perfusion. Éviter la formation de mousse pendant les étapes de reconstitution et de dilution.

- 1) Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose prescrite.
 $\text{Poids du patient (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose du patient (en mg)}$. Par exemple, lors de l'utilisation de flacons de 20 mg, dose du patient (en mg) divisée par 20 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.

- 2) Sortir le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et les mettre de côté pendant environ 20 à 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.
- 3) Reconstituer chaque flacon en injectant :
 - 1,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 4 mg
 - 5,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 20 mg
 lentement goutte-à-goutte le long de la paroi interne du flacon.
- 4) Incliner et faire rouler doucement chaque flacon. Chaque flacon contiendra une solution limpide, incolore, à 4 mg/mL.
- 5) Inspecter à l'œil nu la solution reconstituée dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution de Xenozyme doit être limpide et incolore. Les flacons contenant des particules opaques ou une coloration anormale ne doivent pas être utilisés.
- 6) Prélever le volume de solution reconstituée correspondant à la dose prescrite à partir du nombre approprié de flacons et diluer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, dans une seringue ou une poche de perfusion en fonction du volume de perfusion (voir Tableau 12 pour le volume de perfusion total recommandé en fonction de l'âge et/ou du poids des patients).

Tableau 12 : Volumes de perfusion recommandés

	Poids corporel ≥ 3 kg à < 10 kg	Poids corporel ≥ 10 kg à < 20 kg	Poids corporel ≥ 20 kg (patients pédiatriques < 18 ans)	Patients adultes (≥ 18 ans)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)
0,03	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	5	NA
0,1	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	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

- Pour les volumes finaux variables de perfusion calculés en fonction du poids des patients pédiatriques (voir Tableau 12) :
 - Préparer une solution pour perfusion à 0,1 mg/mL en ajoutant 0,25 mL (1 mg) de solution reconstituée préparée en étape 3) et 9,75 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) pour préparations injectables dans une seringue vide de 10 mL.
 - Calculer le volume (mL) requis pour obtenir la dose adaptée au patient (mg).
Exemple : $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$.
- Instructions de dilution pour obtenir un volume total tel que $5 \text{ mL} \leq \text{volume total} \leq 20 \text{ mL}$ à l'aide d'une seringue :
 - Injecter lentement le volume requis de solution reconstituée sur la paroi intérieure de la seringue vide.
 - Ajouter lentement la quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la seringue).
- Instructions de dilution pour un volume total $\geq 50 \text{ mL}$ en utilisant une poche de perfusion :
 - Poche de perfusion vide :
 - Injecter lentement le volume nécessaire de solution reconstituée obtenue lors de l'étape 3) dans une poche de perfusion stérile de taille appropriée.

- Ajouter lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la poche)
 - Poche de perfusion préremplie :
 - Retirer de la poche à perfusion préremplie de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) le volume de solution saline normale pour obtenir un volume final tel que spécifié dans le Tableau 12.
 - Ajouter lentement le volume requis de solution préparée à l'étape 3) dans la poche de perfusion (éviter la formation de mousse dans la poche).
- 7) Retourner délicatement la seringue ou la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter. Puisqu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (apparition de fines fibres translucides) apparaît parfois après dilution.
 - 8) La solution diluée doit être filtrée à l'aide d'un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm pendant l'administration.
 - 9) Une fois la perfusion terminée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé pour la dernière partie de la perfusion.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1659/001
EU/1/22/1659/002
EU/1/22/1659/003
EU/1/22/1659/004
EU/1/22/1659/005
EU/1/22/1659/006
EU/1/22/1659/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Xenpozyme dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec les autorités nationales compétentes.

Le programme éducationnel vise à minimiser des problèmes de sécurité spécifiques.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Xenpozyme est commercialisé, tous les professionnels de santé (PDS) et les patients/soignants qui sont censés prescrire, dispenser, utiliser Xenpozyme, ont accès au/ou reçoivent le message éducationnel suivant qui doit être diffusé par l'intermédiaire d'organismes professionnels :

- Documents pédagogiques destinés aux professionnels de santé
- Documents pédagogiques destinés au patient/soignant

1. Documents pédagogiques destinés PDS :

- 1.1. Guide destiné aux PDS assurant la perfusion à domicile, y compris le personnel infirmier :

Le guide destiné aux PDS comprend les éléments clés suivants :

- Sur la première page, les coordonnées du médecin prescripteur/traitant/du centre auxquelles il est joignable à tout moment.
- Rappel demandant de lire le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) avant l'initiation du traitement.
- Afin d'assurer la sensibilisation au risque d'immunogénicité, son suivi et sa prise en charge, le guide comprend les éléments suivants :
 - Exigences relatives à la perfusion à domicile : les professionnels de santé/le personnel infirmier assurant l'administration à domicile doivent être formés aux mesures d'urgence et disposer d'un équipement de réanimation prêt à l'emploi avant de commencer les soins.
 - Informations sur les signes et les symptômes des Réactions Associées à la Perfusion (RAP), d'hypersensibilité sévère ou d'anaphylaxie et les mesures recommandées pour la prise en charge des effets indésirables (EI), s'ils se produisent.
 - Rappel demandant d'administrer les doses d'entretien (mg/kg) conformément à la prescription du médecin prescripteur/traitant.
- Consignes demandant de contacter le médecin prescripteur/traitant si le patient a présenté des signes/symptômes de RAP, une hypersensibilité, une anaphylaxie ou si une ou plusieurs perfusions ont été manquées ou retardées.
- Evaluation médicale du patient à réaliser avant l'administration de la perfusion à domicile.
- Exigences et organisation nécessaires à la perfusion à domicile, y compris le matériel, la prémédication et les traitements d'urgence.
- Détails et consignes sur la préparation, la reconstitution, la dilution et l'administration du produit pour prévenir le risque d'erreur médicamenteuses.
Une feuille de calcul servant à la préparation de la solution de perfusion basée sur la dose d'entretien prescrite et le poids corporel du patient, avec des consignes demandant de tracer les calculs de dose et la date de perfusion.
- La feuille de calcul peut être utilisée pour tracer les détails relatifs à la perfusion dans le dossier médical du patient.
- Rappel demandant de vérifier si du matériel supplémentaire est nécessaire.

2. Documents pédagogiques destinés au patient :

2.1 Carte patient pour les patients/soignants

La carte patient comprend les éléments suivants :

- Consignes destinées aux patients/soignants demandant de consulter un médecin en urgence si tout signe ou symptôme de RAP, d'hypersensibilité sévère ou d'anaphylaxie mentionnés sur la Carte apparaît ou s'aggrave pendant et après la perfusion, et de signaler cet événement à leur médecin prescripteur/traitant.
- Coordonnées du médecin prescripteur/soignant/du centre auxquelles il est joignable à tout moment.
- Rappel demandant aux femmes en âge de procréer de discuter avec le médecin prescripteur/traitant la nécessité de mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 14 jours après la dernière dose si Xenpozyme est arrêté.
- Rappel demandant aux femmes en capacité de procréer de contacter leur médecin prescripteur/traitant si elles pensent être enceintes ou si elles ont un projet de grossesse.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
olipudase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 4 mg d'olipudase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :

L-méthionine

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté

Phosphate de sodium monobasique monohydraté

Saccharose

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5 flacons

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour plus d'informations, scanner le QR code ou visiter www.xenpozyme.info.sanofi

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer
olipudase alfa
Voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 mg

6. AUTRE

Sanofi B.V.-NL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
olipudase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 20 mg d'olipudase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :

L-méthionine

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté

Phosphate de sodium monobasique monohydraté

Saccharose

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5 flacons

10 flacons

25 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour plus d'informations, scanner le QR code ou visiter www.xenpozyme.info.sanofi

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer
olipudase alfa
Voie IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg

6. AUTRE

Sanofi B.V.-NL

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion **Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** olipudase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Xenpozyme et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xenpozyme ne vous soit administré
3. Comment Xenpozyme est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xenpozyme
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xenpozyme et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xenpozyme

Xenpozyme contient une enzyme appelée olipudase alfa.

Dans quel cas Xenpozyme est-il utilisé

Xenpozyme est utilisé pour traiter une maladie héréditaire appelée Déficit en Sphingomyélinase Acide (*Acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD). Il est utilisé chez les enfants et les adultes atteints d'ASMD de types A/B ou B pour traiter les signes et les symptômes de l'ASMD qui ne sont pas liés au cerveau.

Comment agit Xenpozyme

Les patients atteints d'ASMD ont un déficit de la version fonctionnelle de l'enzyme sphingomyélinase acide. Cela entraîne l'accumulation d'une substance appelée la sphingomyéline, qui endommage des organes tels que la rate, le foie, le cœur, les poumons et le sang. L'olipudase alfa agit de la même manière que l'enzyme naturelle, et la remplace donc, en réduisant ainsi l'accumulation de sphingomyéline dans les organes et traitant les signes et les symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Xenpozyme ne vous soit administré

Xenpozyme ne doit pas vous être administré

- Si vous avez présenté des réactions allergiques (anaphylactiques) à l'olipudase alfa (voir rubrique « Avertissements et précautions » ci-dessous) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) mettant en jeu le pronostic vital.

Avertissements et précautions

Vous pourriez présenter des effets indésirables appelés réactions associées à la perfusion (RAP) qui pourraient être causés par la perfusion (goutte-à-goutte) du médicament. Ils peuvent survenir pendant que vous recevez Xenpozyme ou dans les 24 heures après la perfusion.

Ils peuvent comprendre des réactions allergiques (voir rubrique 4) et des symptômes tels que des maux de tête, des éruptions cutanées en relief et qui démangent (urticaire), de la fièvre, des nausées, des vomissements et des démangeaisons cutanées.

Si vous pensez que vous présentez une RAP, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Si vous présentez une réaction allergique sévère pendant votre perfusion, votre médecin arrêtera votre perfusion et vous fournira un traitement médical approprié. Votre médecin jugera des risques et des bénéfices liés à l'administration de doses supplémentaires de Xenpozyme.

Si vous présentez une RAP légère ou modérée, votre médecin ou votre infirmier/ère peut arrêter temporairement la perfusion, diminuer le débit de perfusion et/ou réduire la dose.

Votre médecin pourra également vous prescrire (ou vous avoir prescrit) d'autres médicaments pour prévenir ou contrôler les réactions allergiques.

Votre médecin prescrira des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de votre foie (en mesurant les taux de vos enzymes hépatiques) avant de commencer le traitement, puis à intervalles réguliers à mesure que les doses sont ajustées (voir rubrique 3).

Autres médicaments et Xenpozyme

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de Xenpozyme chez la femme enceinte. Xenpozyme peut être dangereux pour les enfants à naître quand il est administré à une femme enceinte. Xenpozyme ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Les femmes en capacité d'être enceinte doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 14 jours après la dernière dose si Xenpozyme est arrêté.

On ne sait pas si Xenpozyme passe dans le lait maternel humain. Xenpozyme a été détecté dans le lait animal. Informez votre médecin si vous allaitez ou que vous prévoyez d'allaiter. Votre médecin vous aidera ainsi à décider soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement avec Xenpozyme, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour le bébé au regard du bénéfice de Xenpozyme pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xenpozyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines parce que vous pourriez présenter une pression artérielle basse (ce qui peut entraîner une perte de connaissance).

Xenpozyme contient du sodium

Ce médicament contient 0,60 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 4 mg ou 3,02 mg de sodium par flacon de 20 mg. Cela équivaut à 0,03% et 0,15 %, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte ou un adolescent et ≤0,08% et ≤ 0,38%, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal acceptable en sodium pour les enfants âgés de moins de 16 ans.

3. Comment Xenpozyme est-il administré

Xenpozyme vous sera administré au goutte-à-goutte (perfusion) sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'ASMD ou d'autres maladies métaboliques.

La dose que vous recevrez est calculée à partir de votre poids corporel et vous sera administrée toutes les deux semaines.

Le traitement commence à une faible dose de médicament, qui est progressivement augmentée.

La perfusion dure généralement environ 3 à 4 heures, mais peut être plus courte ou plus longue selon l'avis de votre médecin, et peut être plus courte au cours de la période pendant laquelle votre dose est augmentée.

Patients adultes

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,1 mg pour chaque kg de poids corporel. Cette dose est augmentée de manière planifiée lors de chaque dose suivante, jusqu'à atteindre la dose recommandée de 3 mg pour chaque kg de poids corporel toutes les 2 semaines. Il faut généralement jusqu'à 14 semaines pour atteindre la dose recommandée, mais cela peut être plus long selon l'avis de votre médecin.

Enfants

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,03 mg pour chaque kg de poids corporel. Les doses suivantes doivent être augmentées de manière planifiée jusqu'à atteindre la dose recommandée de 3 mg pour chaque kg de poids corporel toutes les 2 semaines. Il faut généralement jusqu'à 16 semaines pour atteindre la dose recommandée, mais cela peut être plus long selon l'avis de votre médecin.

Perfusion à domicile

Votre médecin peut envisager une perfusion de Xenpozyme à domicile si vous recevez une posologie stable et tolérez bien vos perfusions. La décision de passer à la perfusion à domicile doit être prise après évaluation et recommandation de votre médecin. Si vous présentez un effet indésirable pendant une perfusion de Xenpozyme, la personne vous administrant la perfusion à domicile peut arrêter la perfusion et commencer un traitement médical approprié.

Mode d'emploi pour une utilisation correcte

Xenpozyme est administré en perfusion intraveineuse (au goutte-à-goutte dans une veine). Il est fourni sous forme de poudre qui sera mélangée à de l'eau stérile pour préparations injectables avant d'être administrée.

Si vous avez reçu plus de Xenpozyme que vous n'auriez dû

Informez immédiatement votre médecin si vous suspectez un changement par rapport à votre perfusion habituelle.

Si vous manquez une perfusion de Xenpozyme

Il est important que vous receviez votre perfusion toutes les 2 semaines. Une perfusion sera considérée comme manquée si elle n'a pas été administrée dans les 3 jours suivant la perfusion prévue. En fonction du nombre de doses manquées, votre médecin devra peut-être reprendre les perfusions à une dose inférieure.

Si vous avez manqué une perfusion ou si vous n'êtes pas en mesure de vous rendre à un rendez-vous programmé, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des Réactions Associées à la Perfusion (RAP) ont été observées chez certains patients pendant qu'ils recevaient le médicament ou dans les 24 heures suivant la perfusion.

Les effets indésirables les plus graves peuvent comprendre des réactions allergiques sévères soudaines, des éruptions cutanées en relief et qui démangent (urticaire), une éruption cutanée (rash), une augmentation des enzymes du foie et des battements du cœur irréguliers.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous présentez une RAP ou une réaction allergique.

Si vous présentez une réaction à la perfusion, vous pourriez recevoir des médicaments supplémentaires pour traiter ou aider à prévenir de futures réactions. Si la réaction à la perfusion est sévère, votre médecin peut arrêter la perfusion de Xenpozyme et commencer à vous administrer un traitement médical approprié.

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Fièvre – augmentation de la température corporelle
- Éruptions cutanées en relief et qui démangent (urticaire)
- Nausée
- Vomissement
- Douleurs abdominales (ventre)
- Douleurs musculaires
- Démangeaisons cutanées
- Augmentation des marqueurs sanguins de l'inflammation

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Éruption cutanée (différents types de rash parfois accompagnés de démangeaisons)
- Douleur dans la partie haute du ventre
- Fatigue
- Résultats anormaux pour les marqueurs sanguins de la fonction du foie
- Diarrhée
- Rougeur de la peau
- Douleurs articulaires
- Douleurs dorsales
- Frissons
- Difficultés à respirer
- Gêne abdominale
- Douleurs osseuses
- Douleur
- Pression artérielle basse
- Battements du cœur forts qui peut être rapides ou irréguliers
- Accélération du rythme cardiaque
- Douleur du foie
- Réactions allergiques sévères
- Impression d'avoir très chaud
- Irritation de la gorge et du larynx
- Sensation de gorge serrée et gonflement de la gorge
- Respiration sifflante
- Lésions de la peau (telles que des lésions solides surélevées ou des lésions planes rouges)
- Gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que le visage, la gorge, les bras et les jambes, qui peut engager le pronostic vital si le gonflement de la gorge bloque la circulation de l'air.
- Douleur à l'estomac

- Yeux rouges, parfois avec démangeaisons
- Gêne au niveau de l'œil
- Faiblesse
- Résultats anormaux des tests sanguins de l'inflammation
- Réactions au site de perfusion telles que douleur, démangeaisons, ou gonflement

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xenpozyme

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Xenpozyme après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Après dilution, l'utilisation immédiate est recommandée.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée peut être conservée pendant une durée maximale de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Après dilution, la solution peut être conservée pendant une durée maximale de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et suivi d'une durée de 12 heures (durée de perfusion comprise) à température ambiante.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou votre infirmier/ère d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xenpozyme

La substance active est l'olipudase alfa. Chaque flacon contient 4 mg ou 20 mg d'olipudase alfa.

Les autres composants sont :

- L-méthionine
- Phosphate de sodium dibasique, heptahydraté
- Phosphate de sodium monobasique, monohydraté
- Saccharose

Voir la rubrique 2 Xenpozyme contient du sodium

Comment se présente Xenpozyme et contenu de l'emballage extérieur

Xenpozyme est une poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (4 ou 20 mg/flacon).

La poudre est une poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé.

Après mélange avec de l'eau stérile pour préparations injectables, il s'agit d'une solution limpide, et incolore. La solution doit être diluée avant la perfusion.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland**Slovenská republika**

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments et sur le site internet : www.xenpozyme.info.sanofi, ou en scannant le code QR ci-dessous (également présent sur l'emballage extérieur) avec un smartphone.

<espace réservé pour le code QR>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation de la solution à administrer

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, puis administrée par perfusion intraveineuse.

Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques. Des dispositifs de filtration ne doivent jamais être utilisés pendant la préparation de la solution pour perfusion. Éviter la formation de mousse pendant les étapes de reconstitution et de dilution.

- 1) Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose prescrite.
Poids du patient (kg) × dose (mg/kg) = dose du patient (en mg). Par exemple, lors de l'utilisation de flacons de 20 mg, dose du patient (en mg) divisée par 20 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.
- 2) Sortir le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et les mettre de côté pendant environ 20 à 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.
- 3) Reconstituer chaque flacon en injectant :
1,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 4 mg
5,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 20 mg
lentement goutte-à-goutte le long de la paroi interne du flacon.

- 4) Incliner et faire rouler doucement chaque flacon. Chaque flacon contiendra une solution limpide, incolore, à 4 mg/mL.
- 5) Inspecter à l'œil nu la solution reconstituée dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution de Xenpozyme doit être limpide et incolore. Les flacons contenant des particules opaques ou une coloration anormale ne doivent pas être utilisés.
- 6) Prélever le volume de solution reconstituée correspondant à la dose prescrite à partir du nombre approprié de flacons et diluer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, dans une seringue ou une poche de perfusion en fonction du volume de perfusion (voir Tableau 1 pour le volume de perfusion total recommandé en fonction de l'âge et/ou du poids des patients).

Tableau 1 : Volumes de perfusion recommandés

	Poids corporel ≥ 3 kg à < 10 kg	Poids corporel ≥ 10 kg à < 20 kg	Poids corporel ≥ 20 kg (patients pédiatriques < 18 ans)	Patients adultes (≥ 18 ans)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)
0,03	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	5	NA
0,1	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	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

- Pour les volumes finaux variables de perfusion calculés en fonction du poids des patients pédiatriques (voir Tableau 1) :
 - Préparer une solution pour perfusion à 0,1 mg/mL en ajoutant 0,25 mL (1 mg) de solution reconstituée préparée en étape 3) et 9,75 mg/mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 mg/mL (0,9%) pour préparations injectables dans une seringue vide de 10 mL.
 - Calculer le volume (mL) requis pour obtenir la dose adaptée au patient (mg).
Exemple : $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$.
- Instructions de dilution pour obtenir un volume total tel que $5 \text{ mL} \leq \text{volume total} \leq 20 \text{ mL}$ à l'aide d'une seringue :
 - Injecter lentement le volume requis de solution reconstituée sur la paroi intérieure de la seringue vide.
 - Ajouter lentement la quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la seringue).
- Instructions de dilution pour un volume total $\geq 50 \text{ mL}$ en utilisant une poche de perfusion :
 - Poche de perfusion vide :
 - Injecter lentement le volume nécessaire de solution reconstituée obtenue lors de l'étape 3) dans une poche de perfusion stérile de taille appropriée.
 - Ajouter lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la poche)

- Poche de perfusion préremplie :
 - Retirer de la poche à perfusion préremplie de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) le volume de solution saline normale depuis pour obtenir un volume final tel que spécifié dans le Tableau 1.
 - Ajouter lentement le volume requis de solution préparée à l'étape 3) dans la poche de perfusion (éviter la formation de mousse dans la poche).
- 7) Retourner délicatement la seringue ou la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter. Puisqu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (apparition de fines fibres translucides) apparaît parfois après dilution.
- 8) La solution diluée doit être filtrée à l'aide d'un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 μm pendant l'administration.
- 9) Une fois la perfusion terminée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé pour la dernière partie de la perfusion.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'olipudase alfa, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les réactions associées à la perfusion partiellement graves, issues de sources cliniques et de professionnels de santé, incluant quatre cas de surdosage chez des enfants dus à des erreurs concernant le schéma d'escalade de dose, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC a conclu que l'information produit des produits contenant de l'olipudase alfa doit être modifiée en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC et les motifs de leur recommandation.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'olipudase alfa, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant de l'olipudase alfa demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.