

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 4 mg olipudase alfa*.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 0,60 mg natrium.

Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 20 mg olipudase alfa*.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 3,02 mg natrium.

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 4 mg olipudase alfa/ml. Hvert hetteglass må fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

*Olipudase alfa er en rekombinant human sur sfingomyelinase og er fremstilt med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).
Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Xenpozyme er indisert som enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-CNS manifestasjoner av sur sfingomyelinasemangel (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) hos pediatriske og voksne pasienter med type A/B eller type B.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Xenpozyme bør finne sted under oppsyn av lege med erfaring i behandling av ASMD eller andre arvelige metabolske sykdommer. Infusjon med Xenpozyme bør administreres av helsepersonell med tilgang til hensiktsmessig medisinsk støtte for å håndtere potensielle alvorlige reaksjoner slik som alvorlige systemiske overfølsomhetsreaksjoner.

Dosering

Akkumulert sfingomyelin (SM) metaboliseres hurtig av olipudase alfa og det produseres pro-inflammatoriske nedbrytningsprodukter, som kan fremkalle infusjonsrelaterte reaksjoner og/eller forbigående økt nivå av leverenzymer.

Behandling med Xenopzyme skal alltid innledes med et doseøkingsregime (se nedenfor) for å minimere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette inkluderer akuttfasereaksjoner og økninger i levertransaminaser. Alle instruksjonene for dosering og administrering (se nedenfor), samt klargjøring og håndtering (se pkt. 6.6), skal følges for å unngå risikoen for overdose (se pkt. 4.9).

Vær oppmerksom på at doseøkning for pediatriske pasienter kan være forskjellig fra voksne. I tillegg til doseøkingsregime skal hver dose administreres med en stegvis infusjonshastighet (se tabell 3 og 4).

Se også nedenfor vedrørende utelatte doser. Hjemmeinfusjon for pasienter skal kun overveies etter doseøkingsfasen.

Dosen med Xenopzyme er basert på faktisk kroppsvekt for pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) ≤ 30 , eller optimal kroppsvekt for pasienter med BMI > 30 (se avsnittet for pasienter med BMI > 30).

Voksne

Doseøkingsfase

Anbefalt startdose med Xenopzyme er 0,1 mg/kg* til voksne (se også underavsnittet for glemte doser for ytterligere veiledning), og deretter bør dosen økes i henhold til doseøkingsregimet presentert i tabell 1:

Tabell 1: Doseøkingsregime hos voksne

Voksne pasienter (≥ 18 år)	
Første dose (dag 1/uke 0)	0,1 mg/kg*
Andre dose (uke 2)	0,3 mg/kg*
Tredje dose (uke 4)	0,3 mg/kg*
Fjerde dose (uke 6)	0,6 mg/kg*
Femte dose (uke 8)	0,6 mg/kg*
Sjette dose (uke 10)	1 mg/kg*
Syvende dose (uke 12)	2 mg/kg*
Åttende dose (uke 14)	3 mg/kg* (anbefalt vedlikeholdsdose)

*Faktisk kroppsvekt vil bli brukt for pasienter med BMI ≤ 30 . For pasienter med BMI > 30 vil optimal kroppsvekt bli brukt, som beskrevet under.

Vedlikeholdsfase

Anbefalt vedlikeholdsdose med Xenopzyme er 3 mg/kg* annenhver uke.

*Faktisk kroppsvekt vil bli brukt for pasienter med BMI ≤ 30 . For pasienter med BMI > 30 vil optimal kroppsvekt bli brukt, som beskrevet under.

Pediatrisk populasjon

Doseøkingsfase

Anbefalt startdose med Xenopzyme er 0,03 mg/kg* til pediatriske pasienter, og deretter bør dosen økes i henhold til doseøkingsregimet presentert i tabell 2:

Tabell 2: Doseøkingsregime hos pediatriske pasienter

Pediatriske pasienter (0 til < 18 år)	
Første dose (dag 1/uke 0)	0,03 mg/kg*
Andre dose (uke 2)	0,1 mg/kg*
Tredje dose (uke 4)	0,3 mg/kg*
Fjerde dose (uke 6)	0,3 mg/kg*
Femte dose (uke 8)	0,6 mg/kg*
Sjette dose (uke 10)	0,6 mg/kg*
Syvende dose (uke 12)	1 mg/kg*
Åttende dose (uke 14)	2 mg/kg*
Niende dose (uke 16)	3 mg/kg* (anbefalt vedlikeholdsdose)

*Faktisk kroppsvekt vil bli brukt for pasienter med BMI $\leq$ 30. For pasienter med BMI > 30 vil optimal kroppsvekt bli brukt, som beskrevet under.

Vedlikeholdsfase

Anbefalt vedlikeholdsdose med Xenpozyme er 3 mg/kg* annenhver uke.

*Faktisk kroppsvekt vil bli brukt for pasienter med BMI $\leq$ 30. For pasienter med BMI > 30 vil optimal kroppsvekt bli brukt, som beskrevet under.

Pasienter med BMI > 30

Hos voksne og pediatriske pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) > 30, beregnes kroppsvekten som brukes til å regne ut dosen med Xenpozyme ved følgende metode (for doseøkings- og vedlikeholdsfaser).

Kroppsvekt (kg) som skal brukes til utregning av dosen = $30 \times (\text{faktisk høyde i m})^2$

Eksempel:

Til en pasient med:

BMI på 38

kroppsvekt på 110 kg

høyde på 1,7 m

Dosen som skal administreres regnes ut ved bruk av kroppsvekt på $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Glemte doser

En dose anses som glemt når den ikke administreres innen 3 dager etter den planlagte datoen. Når en dose med Xenpozyme er glemt, skal neste dose administreres som beskrevet under, så snart som mulig. Deretter bør administreringer planlegges annenhver uke fra datoen for siste administrering.

Under doseøkingsfasen

- Hvis 1 infusjon er glemt: siste tolererte dose skal administreres før doseøkning gjenopptas, i henhold til regimet for voksne (tabell 1) eller hos pediatriske pasienter (tabell 2).
- Hvis 2 påfølgende infusjoner er glemt: 1 dosenivå lavere enn siste tolererte dose (med en minimumsdose på 0,3 mg/kg) skal administreres før doseøkning gjenopptas i henhold til tabell 1 eller tabell 2.
- Hvis 3 eller flere påfølgende infusjoner er glemt: doseøkning bør gjenopptas med 0,3 mg/kg i henhold til tabell 1 eller tabell 2.

Ved neste planlagte infusjon etter en glemt dose, hvis den administrerte dosen er 0,3 eller 0,6 mg/kg, bør dosen administreres to ganger i henhold til tabell 1 og tabell 2.

Under vedlikeholdsfasen

- Hvis 1 vedlikeholdsinfusjon er glemt: vedlikeholdsdosen skal administreres og behandlingsplanen tilpasses i samsvar med dette.

- Hvis 2 påfølgende vedlikeholdsinfusjoner er glemt: 1 dose under vedlikeholdsdosen (dvs. 2 mg/kg) skal administreres. For påfølgende infusjoner bør vedlikeholdsdosen (3 mg/kg) administreres annenhver uke.
- Hvis 3 eller flere påfølgende vedlikeholdsinfusjoner er glemt: doseøkning bør gjenopptas med 0,3 mg/kg i henhold til tabell 1 eller tabell 2.

Monitorering av transaminasenivåer

Transaminasenivåer (alaninaminotransferase [ALAT] og aspartataminotransferase [ASAT]) bør måles før behandlingsstart og overvåkes under alle doseøkningssfaser (se pkt. 4.4). Hvis transaminasenivåene før infusjon er forhøyet over baseline og > 2 ganger øvre normalverdi (ULN), kan dosen med Xenpozyme justeres (forrige dose gjentas eller reduseres) eller behandlingen kan midlertidig avbrytes i henhold til graden av transaminaseøkning. Hvis en pasient trenger dosejustering eller behandlingsavbrudd, bør gjenoppstart av behandlingen følge doseøkningsregimet beskrevet i tabell 1 og tabell 2 for henholdsvis voksne og pediatriske pasienter, samt anbefalinger ved glemte doser (se avsnittet om glemte doser).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Xenpozyme er kun til intravenøs bruk. Infusjoner bør administreres trinnvis, helst ved bruk av infusjonspumpe.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Etter rekonstituering og fortynning administreres oppløsningen som intravenøs infusjon. Infusjonshastighetene må økes trinnvis under infusjonen, og bare når infusjonsrelaterte reaksjoner ikke forekommer (ved infusjonsrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.4.). Infusjonshastigheten og infusjonsvarigheten (+/- 5 minutter) for hvert infusjonstrinn er beskrevet i tabell 3 og tabell 4:

Bruk dosenivå fra doseøkningsregimet i tabell 1 (voksne) eller tabell 2 (pediatriske pasienter) ved fastsettelse av infusjonshastigheten i tabell 3 og 4.

Tabell 3: Infusjonshastigheter og infusjonsvarighet hos voksne pasienter

Dose* (mg/kg)	Infusjonshastighet Infusjonsvarighet				Omtrentlig infusjonsvarighet
	steg 1	steg 2	steg 3	steg 4	
0,1	20 ml/t over 20 min	60 ml/t over 15 min	NA	NA	35 min
0,3 til 3	3,33 ml/t over 20 min	10 ml/t over 20 min	20 ml/t over 20 min	33,33 ml/t over 160 min	220 min

t: time; min: minutter; NA: ikke relevant (not applicable)

* Dosenivå fra doseøkningsregimet i tabell 1

Tabell 4: Infusjonshastigheter og infusjonsvarighet hos pediatriske pasienter

Dose* (mg/kg)	Infusjonshastighet Infusjonsvarighet				Omtrentlig infusjons- varighet
	steg 1	steg 2	steg 3	steg 4	
0,03	0,1 mg/kg/t over hele infusjonens varighet	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/t over 20 min	0,3 mg/kg/t videre	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/t over 20 min	0,3 mg/kg/t over 20 min	0,6 mg/kg/t videre	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/t over 20 min	0,3 mg/kg/t over 20 min	0,6 mg/kg/t over 20 min	1 mg/kg/t videre	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

t: time; min: minutter; NA: ikke relevant (not applicable)

* Dosenivå fra doseøkingsregimet i tabell 2

Tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), som hodepine, urtikaria, feber, kvalme og oppkast, og andre tegn eller symptomer på overfølsomhet bør overvåkes under infusjonen. Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene kan infusjonen bremses, settes på pause eller avbrytes, og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes etter behov.

Ved alvorlig overfølsomhets- og/eller anafylaktiske reaksjoner skal behandling med Xenpozyme avbrytes umiddelbart (se pkt. 4.4).

Ved slutten av infusjonen (når sprøyten eller infusjonsposen er tom), skal infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet som den som ble brukt i siste del av infusjonen.

Hjemmeinfusjon under vedlikeholdsfasen

Hjemmeinfusjon under tilsyn av helsepersonell kan vurderes for pasienter på vedlikeholdsdose og som tåler infusjonene godt. Beslutningen om å få pasienter overført til hjemmeinfusjon bør tas etter evaluering og anbefaling fra forskrivende lege.

Egnet medisinsk støtte, inkludert personell som er opplært i øyeblikkelig hjelp, bør være lett tilgjengelig når Xenpozyme administreres. Dersom det oppstår anafylaktiske eller andre akutte reaksjoner, må infusjonen med Xenpozyme avbrytes umiddelbart, hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes og lege oppsøkes. Hvis det oppstår alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, bør påfølgende infusjoner bare finne sted i en setting hvor gjenopplivningstiltak er tilgjengelig. Dose og infusjonshastighet bør forbli den samme mens du er hjemme, og bør ikke endres uten tilsyn av forskrivende lege. Ved glemte doser eller forsinket infusjon bør forskrivende lege kontaktes.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor olipudase alfa eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Kryssing av blod-hjernebarrieren er ikke forventet

Xenpozyme forventes ikke å krysse blod-hjernebarrieren eller modulere CNS-manifestasjoner av sykdommen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

IRR oppstod hos ca. 58 % av pasientene behandlet med Xenpozyme i kliniske studier. Disse IRR inkluderte overfølsomhetsreaksjoner og akutfasereaksjoner (se pkt. 4.8). De hyppigste IRR var hodepine, urtikaria, feber, kvalme og oppkast (se pkt. 4.8). IRR oppstod vanligvis mellom infusjonstidspunktet og opptil 24 timer etter fullført infusjon.

Alvorlige bivirkninger, inkludert død, har forekommet etter overdosering i doseøkingsfasen (se pkt. 4.2 og 4.9).

Overfølsomhet/anafylaksi

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert hos pasienter behandlet med Xenpozyme (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom overfølsomhetsreaksjoner hos 7 (17,5 %) voksne og 9 (45 %) pediatriske pasienter, inkludert en pediatrik pasient som opplevde anafylaksi.

Håndtering

Pasienter bør observeres nøye under og i en hensiktsmessig tidsperiode etter infusjonen, basert på klinisk vurdering. Pasienter må informeres om potensielle symptomer på overfølsomhet/anafylaksi og instrueres i å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom symptomer skulle oppstå. Behandling av IRR bør baseres på alvorlighetsgraden av tegn og symptomer, og kan inkludere midlertidig avbrudd av infusjonen med Xenpozyme, nedsatt infusjonshastighet og/eller hensiktsmessig medisinsk behandling.

Dersom alvorlig overfølsomhet eller anafylaksi oppstår, bør Xenpozyme seponeres umiddelbart, og hensiktsmessig medisinsk behandling bør startes. Pasienten som opplevde anafylaksi i den kliniske studien gjennomgikk et skreddersydd desensibiliseringsregime, som gjorde det mulig for pasienten å gjenoppta langtidsbehandling med Xenpozyme med anbefalt vedlikeholdsdose. Forskriver bør vurdere risikoer og fordeler ved å readministrere Xenpozyme etter anafylaksi eller alvorlig overfølsomhetsreaksjon. Dersom det vurderes å readministrere Xenpozyme etter anafylaksi, bør forskrivende lege kontakte den lokale representanten for Sanofi for råd om readministrering. Hos slike pasienter bør ekstrem forsiktighet utvises, med hensiktsmessige gjenopplivningstiltak tilgjengelig når Xenpozyme readministreres.

Dersom lette eller moderate IRR oppstår, kan infusjonshastigheten reduseres eller midlertidig stanses, varigheten av hvert steg i en enkeltinfusjon økes og/eller dosen med Xenpozyme reduseres. Dersom en pasient trenger en dosereduksjon, bør re-eskalering følge doseøkning beskrevet i tabell 1 og tabell 2 for henholdsvis voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.2).

Pasienter kan forhåndsbehandles med antihistaminer, febernedssettende legemidler og/eller glukokortikoider for å forhindre eller redusere allergiske reaksjoner.

Immunogenitet

Behandlingsrelatert antistoffrespons mot legemidlet (antidrug antibodies, ADA) ble rapportert hos voksne og pediatriske pasienter under de kliniske studiene (se pkt. 4.8). IRR og overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme uavhengig av utviklingen av ADA. Flertallet av IRR og overfølsomhetsreaksjoner var lette eller moderate, og ble behandlet etter standard klinisk praksis. IgE ADA-testing kan vurderes for pasienter som fikk alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor olipudase alfa.

Mens det i kliniske studier ikke ble rapportert tap av effekt, kan IgG ADA-testing vurderes i tilfelle sviktende respons på behandlingen.

Forbigående økte transaminaser

Forbigående økte transaminaser (ALAT eller ASAT) innen 24 til 48 timer etter infusjon ble rapportert under doseøkingsfasen med Xenpozyme i kliniske studier (se pkt. 4.8). På tidspunktet for neste planlagte infusjon gikk disse økte nivåene av transaminaser vanligvis tilbake til nivåene som ble sett før infusjonen med Xenpozyme.

Transaminasenivåer (ALAT og ASAT) bør måles innen 1 måned før behandling med Xenpozyme initieres (se pkt. 4.2). Under doseøkning eller ved gjenoppstart av behandling etter glemte doser, bør transaminasenivåene måles innen 72 timer før neste planlagte infusjon med Xenpozyme. Dersom enten baseline eller et transaminasenivå før infusjonen er > 2 ganger ULN under doseøkning, bør ytterligere transaminasenivåer måles innen 72 timer etter avsluttet infusjon. Hvis transaminasenivåene før infusjonen er forhøyet over baseline og > 2 ganger ULN, kan dosen med Xenpozyme justeres (forrige dose gjentas eller reduseres) eller behandlingen kan midlertidig holdes tilbake, i samsvar med graden av økte transaminaser (se pkt. 4.2).

Når anbefalt vedlikeholdsdose er nådd, kan transaminasetesting utføres som en del av rutinemessig klinisk behandling av ASMD.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 0,60 mg natrium per hetteglass med 4 mg eller 3,02 mg natrium per hetteglass med 20 mg. Dette tilsvarer henholdsvis 0,03 % og 0,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g for en voksen person eller en ungdom, og henholdsvis $\leq 0,08$ % og $\leq 0,38$ % av det maksimalt akseptable daglige inntaket av natrium for barn under 16 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ettersom olipudase alfa er et rekombinant humant protein forventes ingen cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 14 dager etter siste dose dersom Xenpozyme blir seponert.

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av olipudase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Xenpozyme anbefales ikke brukt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre de potensielle fordelene for moren oppveier de potensielle risikoene, inkludert de for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om olipudase alfa skilles ut i morsmelk hos mennesker. Olipudase alfa ble påvist i melk hos diegivende mus (se pkt. 5.3). En risiko for den nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes. Det må tas en avgjørelse om man skal avbryte ammingen eller avbryte behandlingen med Xenpozyme tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker er tilgjengelige om effekten av olipudase alfa på mannlig og kvinnelig fertilitet. Data fra dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Da hypotensjon er rapportert i kliniske studier, kan Xenpozyme ha begrenset påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Xenpozyme var en hendelse med ekstrasystoler i sammenheng med en anamnese med kardiomyopati hos 1 (2,5 %) voksen pasient, og anafylaktisk reaksjon, urtikaria, utslett, overfølsomhet og økt nivå av alaninaminotransferase som hver oppsto hos 1 (5 %) pediatrik pasient. Forekomsten av alvorlige overfølsomhetsrelaterte IRR var høyere hos pediatrik pasienter sammenlignet med voksne.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (ADRs) var hodepine (31,7 %), feber (25 %), urtikaria (21,7 %), kvalme (20 %), oppkast (16,7 %), abdominalsmerter (15 %), myalgi (11,7 %), kløe (10 %) og økt CRP (10 %).

Bivirkningstabell

Den samlede sikkerhetsanalysen fra 4 kliniske studier (en tolerabilitetsstudie hos voksne pasienter, ASCEND, ASCEND-Peds og en utvidelsesstudie hos voksne og pediatrik pasienter) inkluderte totalt 60 pasienter (40 voksne og 20 pediatrik pasienter) behandlet med Xenpozyme i doser på opptil 3 mg/kg annenhver uke.

Bivirkninger rapportert i den samlede sikkerhetsanalysen av kliniske studier er oppført i tabell 5 per organsystemklasse, presentert etter frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 5: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Xenpozyme i samlet analyse av kliniske studier

Organklasser	Frekvens	
	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktisk reaksjon og overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Øyesykdommer		Okulær hyperemi, ubehag i øyet, kløe i øyet
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, takykardi
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Faryngsødem, hevelse i faryngs, tilsnøring i halsen, hvesing, laryngsirritasjon, dyspné, halsirritasjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, abdominalsmerter, oppkast	Diaré, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag, gastrointestinale smerter

Sykdommer i lever og galleveier		Leversmerter
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria, kløe	Angioødem, fiksert utslett, utslett, papuløst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, morbilliformt utslett, papel, macula, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Skjelettsmerter, artralgi, ryggsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Smerter, frysninger, smerter på kateterstedet, reaksjon på kateterstedet, kløe på kateterstedet, hevelse på kateterstedet, fatigue, asteni
Undersøkelser	Økt CRP	Økt ALAT, økt ASAT, økt ferritin i serum, unormal CRP, økt kroppstemperatur

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), inkludert overfølsomhets-/anafylaktiske reaksjoner

IRR ble rapportert hos 55 % voksne og 65 % pediatriske pasienter. Symptomer på IRR rapportert hyppigst hos voksne pasienter var hodepine (22,5 %), kvalme (15 %), urtikaria (12,5 %), artralgi (10 %), myalgi (10 %), feber (10 %), kløe (7,5 %), oppkast (7,5 %) og abdominalsmerter (7,5 %). Symptomer på IRR rapportert hyppigst hos pediatriske pasienter var feber (40 %), urtikaria (35,0 %), oppkast (30 %), hodepine (20 %), kvalme (20 %) og utslett (15 %). IRR oppstod vanligvis mellom infusjonstidspunktet og 24 timer etter avsluttet infusjon.

Overfølsomhetsrelaterte IRR, inkludert anafylaksi, forekom hos 26,7 % av pasientene, 17,5 % voksne og 45 % pediatriske pasienter i kliniske studier. De hyppigst rapporterte overfølsomhetsrelaterte symptomene på IRR var urtikaria (20 %), kløe (6,7 %), erytem (6,7 %) og utslett (5 %).

En pediatrisk pasient i de kliniske studiene fikk en alvorlig anafylaktisk reaksjon. I tillegg fikk en 16 måneder gammel pasient med ASMD type A behandlet med Xenpozyme 2 anafylaktiske reaksjoner, uavhengig av det kliniske studieprogrammet. Anti-olipudase alfa IgE-antistoffer ble påvist hos begge pasientene.

Hos 2 voksne og 3 pediatriske pasienter var symptomer på IRR forbundet med endringer i laboratorieparametre (f.eks. CRP, ferritinverdi) som indikerte akutfasereaksjoner.

Økte transaminaser

Forbigående økte transaminaser (ALAT eller ASAT) innen 24 til 48 timer etter infusjon inntraff hos noen pasienter behandlet med Xenpozyme under doseøkingsfasen i de kliniske studiene. Disse økningene gikk vanligvis tilbake til de tidligere transaminasenivåene før infusjon, ved neste planlagte infusjon.

Etter 52 ukers behandling med Xenpozyme, sank gjennomsnittlig ALAT med 45,9 % og gjennomsnittlig ASAT sank med 40,2 % sammenlignet med baseline, totalt sett. Hos voksne pasienter hadde alle 16 pasientene med forhøyet ALAT ved baseline en ALAT innenfor normalområdet, og 10 av 12 pasienter med forhøyet ASAT ved baseline hadde en ASAT innenfor normalområdet.

Immunogenitet

Totalt utviklet 16 av 40 (40 %) voksne pasienter og 13 av 20 (65 %) pediatriske pasienter behandlet med Xenpozyme antistoffer mot legemidlet (ADA). Median tid til serokonversjon fra første infusjon

med Xenpozyme var ca. 33 uker hos voksne og 10 uker hos pediatriske pasienter. Flertallet av ADA-positive pasienter (11 av 16 voksne og 8 av 13 pediatriske pasienter) hadde lav ADA-respons (≤ 400) eller gikk tilbake til ADA-negativ. Fire av de 16 voksne ADA-positive pasientene og 5 av de 13 pediatriske ADA-positive pasientene hadde nøytraliserende antistoffer (NAb) som hemmet olipudase alfa-aktiviteten. Seks pasienter utviklet NAb på et enkelt tidspunkt og 3 pasienter hadde en intermitterende respons. Én pediatrisk pasient hadde en behandlingsforsterket ADA-respons. Én pediatrisk pasient fikk en anafylaktisk reaksjon og utviklet IgE ADA og IgG ADA med en maksimal titer på 1600.

Det ble ikke sett noen effekt av ADA på farmakokinetikken og effekten av Xenpozyme i voksne og pediatriske populasjoner. Det var en høyere prosentandel av pasienter med behandlingsutløste IRR (inkludert overfølsomhetsreaksjoner) hos pasienter som utviklet behandlingsrelatert ADA sammenlignet med de som ikke gjorde det (75,9 % mot 41,9 %).

Pediatrisk populasjon

Bortsett fra en høyere forekomst av overfølsomhetsrelaterte IRR hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne, var sikkerhetsprofilen til Xenpozyme tilsvarende hos pediatriske og voksne pasienter.

Langtidsbruk

Samlet sett var bivirkningsmønsteret observert hos voksne og pediatriske pasienter ved langtidsbruk tilsvarende med det som ble observert i løpet av det første behandlingsåret.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering med Xenpozyme er rapportert hos pediatriske pasienter under doseøkning. Enkelte pasienter opplevde alvorlige bivirkninger, inkludert død, i løpet av 24 timer etter behandlingsstart. De kliniske hovedfunnene inkluderte respirasjonssvikt, hypotensjon, markante økninger i leverfunksjonsprøver og gastrointestinal blødning.

Det er ingen kjent spesifikt antidot mot overdosering av Xenpozyme. Ved overdosering skal infusjonen stoppes umiddelbart, og pasienten skal overvåkes nøye på sykehus for utvikling av infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert akuttefasereaksjoner. For behandling av bivirkninger se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer, ATC-kode: A16AB25

Virkningsmekanisme

Olipudase alfa er en rekombinant human sur sфingomyelinase som reduserer akkumulering av sфingomyelin (SM) i organer hos pasienter med sur sфingomyelinasemangel (ASMD).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Xenpozyme har blitt evaluert i 3 kliniske studier (ASCEND-studien hos voksne pasienter, ASCEND-Peds-studien hos pediatriske pasienter og en utvidelsesstudie hos voksne og pediatriske pasienter) som omfattet totalt 61 pasienter med ASMD.

Klinisk studie hos voksne pasienter

ASCEND-studien er en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II/III-studie med gjentatte doser hos voksne pasienter med ASMD type A/B og B. Totalt 36 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 for å få enten Xenpozyme eller placebo. Behandlingen ble i begge grupper administrert som en intravenøs infusjon én gang annenhver uke. Pasienter som fikk Xenpozyme ble titrert opp fra 0,1 mg/kg til en måldose på 3 mg/kg. Studien ble delt inn i 2 fortløpende perioder: en randomisert placebokontrollert, dobbeltblindet primæranalyseperiode (primary analysis period, PAP) som varte til uke 52, etterfulgt av en forlenget behandlingsperiode (extension treatment period, ETP) i opptil 4 år.

Pasienter randomisert til placebo-armen i primæranalyseperioden gikk over til aktiv behandling i ETP for å nå måldosen på 3 mg/kg, mens pasienter i den opprinnelige Xenpozyme-armen fortsatte behandlingen.

Pasientene som ble inkludert i studien hadde en diffusjonskapasitet i lungene for karbonmonoksid (DLCO) på ≤ 70 % av forventet normalverdi, et miltvolum på ≥ 6 multipler av normal (MN) målt ved magnetisk resonanstomografi (MR) og scorer ≥ 5 i splenomegali-relatert score (SRS). Totalt sett var demografiske- og sykdomskaraktistika ved baseline lik for de to behandlingsgruppene. Median pasientalder var 30 år (variasjon: 18-66 år). Gjennomsnittlig (standardavvik, SD) alder ved ASMD-diagnose var 18 (18,4) år. Ved baseline ble nevrologiske manifestasjoner sett hos 9 av 36 voksne pasienter (25 %), forenlig med klinisk diagnose med ASMD type A/B. De resterende 27 pasientene hadde en klinisk diagnose forenlig med ASMD type B.

Denne studien inkluderte 2 separate primære effektendepunkter: prosentvis endring i DLCO (i % av forventet normalverdi) og miltvolum (i MN), målt ved MR, fra baseline til uke 52. Sekundære effektendepunkter inkluderte prosentvis endring i levervolum (i MN) og antall blodplater fra baseline til uke 52. Farmakodynamiske parametre (nivåer av ceramid og lyso-sfingomyelin [en deacylert form av SM]) ble også vurdert.

Forbedringer i gjennomsnittlig prosentvis endring i % forventet DLCO ($p = 0,0004$) og miltvolum ($p < 0,0001$), samt i gjennomsnittlig levervolum ($p < 0,0001$) og antall blodplater ($p = 0,0185$) ble sett i Xenpozyme-gruppen sammenlignet med placebogruppen i løpet av den 52 ukers primæranalyseperioden. En signifikant forbedring i gjennomsnittlig prosentvis endring i % forventet DLCO, miltvolum, levervolum og antall blodplater ble notert ved den første endepunktvurderingen i uke 26 av behandlingen.

Resultatene fra primæranalyseperioden ved uke 52 er beskrevet i tabell 6.

Tabell 6: Gjennomsnittlige (standard deviation, SD) verdier for effektendepunkter ved baseline og minste kvadraters (least squares, LS) gjennomsnittlig prosentvis endring (standard error, SE) fra baseline til uke 52

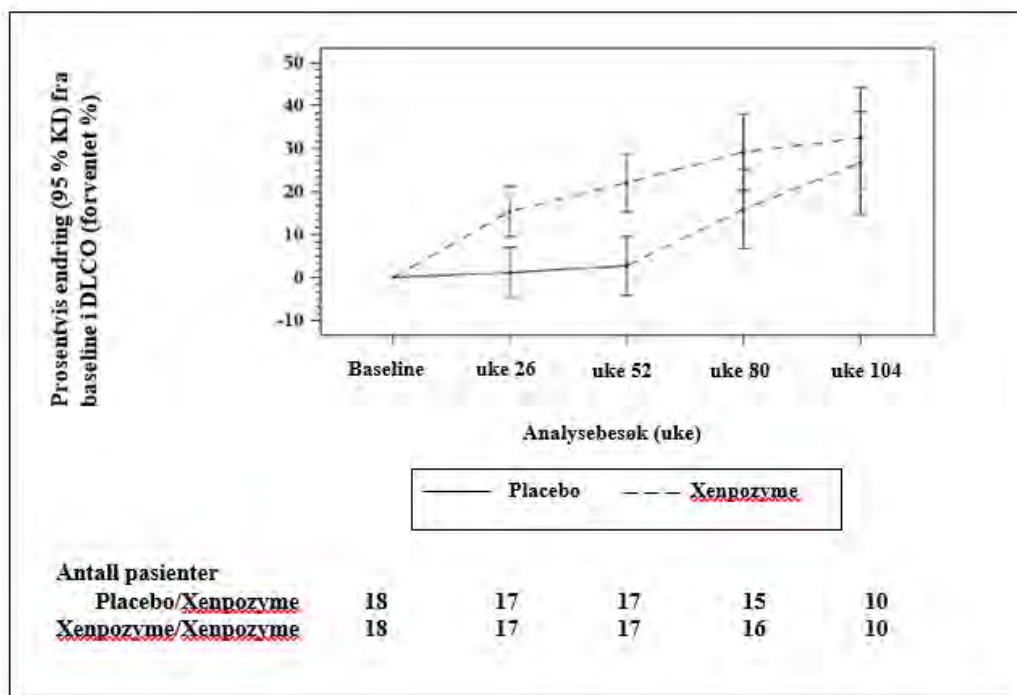
	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Differanse [95 % KI]	p-verdi*
Primæreendepunkter				
Gjennomsnittlig % forventet DLCO ved baseline	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Prosentvis endring i % forventet DLCO fra baseline til uke 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Gjennomsnittlig miltvolum ved baseline	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Prosentvis endring i miltvolum fra baseline til uke 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Sekundæreendepunkter				
Gjennomsnittlig levervolum (MN) ved baseline	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Prosentvis endring i levervolum fra baseline til uke 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Gjennomsnittlig blodplatetall (10 ⁹ /l) ved baseline	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Prosentvis endring i blodplatetall fra baseline til uke 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

*Statistisk signifikant etter justering for multiplisitet

I tillegg falt nivået av lyso-sfingomyelin, som er betydelig forhøyet i plasma hos pasienter med ASMD, signifikant, noe som gjenspeiler reduksjon av innhold av sfingomyelin i vev. LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 52 (SE) i nivået av lyso-sfingomyelin i plasma pre-infusjon var 77,7 % (3,9) i gruppen som ble behandlet med Xenpozyme sammenlignet med 5,0 % (4,2) i placebogruppen. Innholdet av sfingomyelin i lever, vurdert ved histopatologi, sank med 92,0 % (SE: 8,1) fra baseline til uke 52 i gruppen som ble behandlet med Xenpozyme (sammenlignet med +10,3 % (SE: 7,8) i placebogruppen).

Syatten av 18 pasienter som tidligere hadde fått placebo og 18 av 18 pasienter tidligere behandlet med Xenpozyme i 52 uker (primæranalyseperioden) henholdsvis startet eller fortsatte behandlingen med Xenpozyme i opptil 4 år. Vedvarende effekter av Xenpozyme på effektendepunkter opp til uke 104 er presentert i figurene 1 og 2, samt tabell 7.

Figur 1: Plott av LS (95 % KI) gjennomsnitt av prosentvis endring i DLCO (forventet %) fra baseline til uke 104 - mITT-populasjon

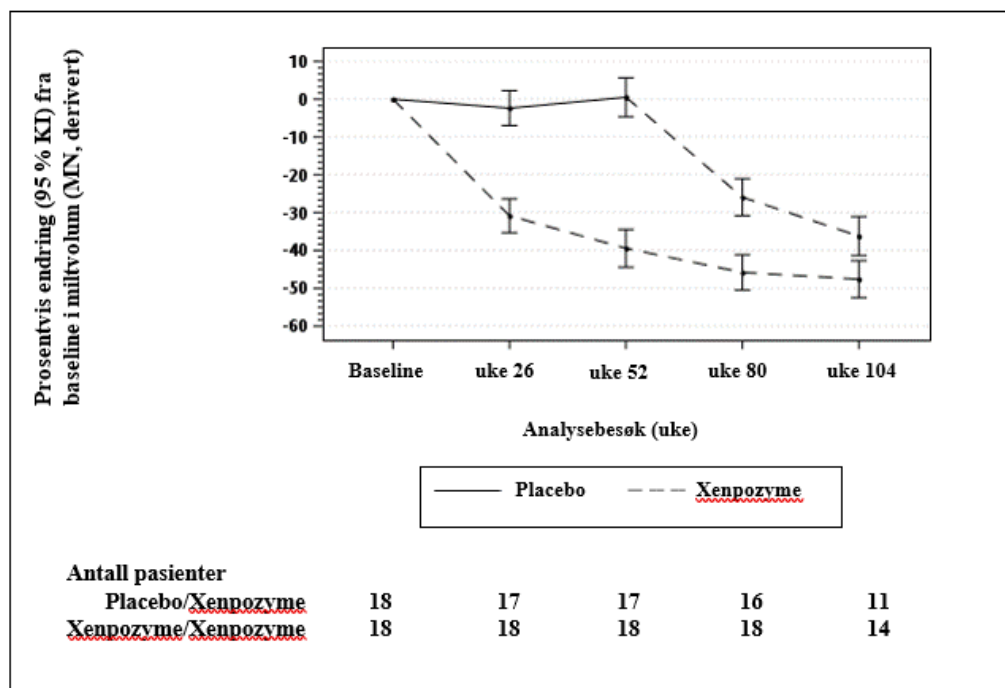


Vertikale stolper representerer 95 % KI for LS gjennomsnitt.

LS gjennomsnitt og 95 % KI er basert på en fremgangsmåte med blandet modell for gjentatte målinger (mixed model for repeated measures), ved bruk av data opp til uke 104.

Pasienter i gruppen med placebo/Xenpozyme fikk placebo fram til uke 52 og byttet til Xenpozyme etter dette.

Figur 2: Plott av LS (95 % KI) gjennomsnitt av prosentvis endring i miltvolum (forventet %) fra baseline til uke 104 - mITT-populasjon



Vertikale stolper representerer 95 % KI for LS gjennomsnitt.

LS gjennomsnitt og 95 % KI er basert på en fremgangsmåte med blandet modell for gjentatte målinger (mixed model for repeated measures), ved bruk av data opp til uke 104.

Pasienter i gruppen med placebo/Xenpozyme fikk placebo fram til uke 52 og byttet til Xenpozyme etter dette.

Tabell 7: LS gjennomsnittlig prosentvis endring (SE) fra baseline til uke 104 for levervolum (MN) og blodplatetall ($10^9/l$) hos pasienter behandlet med Xenpozyme i 104 uker

	Tidligere olipudase alfa-gruppe	
	Uke 52 (start av forlenget behandlingsperiode)	Uke 104
N	17	14
Prosentvis endring i levervolum (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Prosentvis endring i blodplatetall (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: antall pasienter

Utvidelsesstudie hos voksne pasienter

Fem voksne pasienter som deltok i en åpen studie hos pasienter med ASMD med økende doser, fortsatte behandlingen i en åpen utvidet studie og fikk Xenpozyme i opptil > 7 år. Vedvarende forbedring i % forventet DLCO, milt- og levervolum og blodplatetall, sammenlignet med baseline, ble notert hos voksne i løpet av studien (se tabell 8).

Tabell 8: Gjennomsnittlig prosentvis endring (SD) fra baseline til måned 78 for effektparametre

	Måned 78 (N = 5)
Prosentvis endring i % forventet DLCO (SD)	55,3 % (48,1)
Prosentvis endring i miltvolum (SD)	-59,5 % (4,7)
Prosentvis endring i levervolum SD)	-43,7 % (16,7)
Prosentvis endring i blodplatetall (SD)	38,5 % (14,7)

N: antall pasienter

Pediatrisk populasjon

ASCEND-Peds-studien (fase 1/2 klinisk studie) er en multisenter, åpen studie med gjentatt dosering for å vurdere sikkerhet og toleranse til Xenpozyme administrert i 64 uker hos pediatriske pasienter i alderen < 18 år med ASMD (type A/B og B). I tillegg ble eksplorative effektendepunkter relatert til organomegali, lunge- og leverfunksjoner og lineær vekst vurdert ved uke 52.

Totalt 20 pasienter (4 ungdommer fra 12 til < 18 år, 9 barn fra 6 til < 12 år og 7 spedbarn/barn < 6 år) ble opptitrert med Xenpozyme via et doseøkingsregime fra 0,03 mg/kg til en måldose på 3 mg/kg. Behandlingen ble administrert som en intravenøs infusjon én gang annenhver uke i inntil 64 uker. Pasientene som ble inkludert i studien hadde et miltvolum ≥ 5 MN målt ved MR. Pasientene var fordelt på alle aldre, fra 1,5 til 17,5 år, med begge kjønn likt representert. Gjennomsnittlig (SD) alder ved ASMD-diagnose var 2,5 (2,5) år. Ved baseline ble nevrologiske manifestasjoner sett hos 8 av 20 pediatriske pasienter (40 %), forenelig med en klinisk diagnose med ASMD type A/B. De resterende 12 pasientene hadde en klinisk diagnose forenelig med ASMD type B.

Behandling med Xenpozyme resulterte i forbedringer i gjennomsnittlig prosentvis endring i % forventet DLCO, milt- og levervolum, blodplatetall og lineær vekstprogresjon (målt ved høyde z-scorer) ved uke 52 sammenlignet med baseline (se tabell 9).

Tabell 9: LS gjennomsnittlig prosentvis endring (SE) eller endring (SD) fra baseline til uke 52 (alle alderskohorter) av effektparametre

	Verdi ved baseline (n = 20)	Uke 52 (n = 20)
Gjennomsnittlig % forventet DLCO (SD) Prosentvis endring i % forventet DLCO* 95 % KI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Gjennomsnittlig miltvolum (MN) (SD) Prosentvis endring i miltvolum (i MN) 95 % KI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Gjennomsnittlig levervolum (MN) (SD) Prosentvis endring i levervolum (i MN) 95 % KI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Gjennomsnittlig blodplatetall ($10^9/l$) (SD) Prosentvis endring i blodplatetall 95 % KI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Gjennomsnittlig høyde z-scorer (SD) Endring i høyde z-scorer* 95 % KI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38,0,73)

*DLCO ble vurdert hos 9 pediatriske pasienter i alderen ≥ 5 år som var i stand til å utføre testen, endring i høyde z-score ble vurdert hos 19 pediatriske pasienter.

I tillegg ble LS gjennomsnittlige nivåer av ceramid og lyso-sfingomyelin i plasma pre-infusjon redusert med henholdsvis 57 % (SE: 5,1) og 87,2 % (SE: 1,3), sammenlignet med baseline etter 52 ukers behandling.

Effektene av Xenpozyme på milt- og levervolum, blodplater og høyde z-scorer ble sett på tvers av alle pediatriske alderskohorter inkludert i studien.

Utvidelsesstudie hos pediatriske pasienter

Tjue pediatriske pasienter som deltok i ASCEND-Peds-studien fortsatte behandlingen i en åpen utvidelsesstudie og fikk Xenpozyme i opptil > 5 år.

Vedvarende forbedringer i effektparametre (% forventet DLCO, milt- og levervolum, blodplatetall, høyde z-scorer og skjelettalder) ble notert hos pediatriske pasienter i løpet av studien opptil måned 48 (se tabell 10).

Tabell 10: Gjennomsnittlig prosentvis endring eller endring (SD) fra baseline til måned 48 (alle alderskohorter) av effektparametre

	Måned 48
N	5
Prosentvis endring i % forventet DLCO (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Prosentvis endring i miltvolum (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Prosentvis endring i levervolum (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Prosentvis endring i blodplatetall (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Endring i høyde z-scorer (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Endring i skjelettalder (måneder) (SD)	18,5 (19,0)

N: antall pasienter

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xenpozyme i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved sur sfingomyelinasemangel (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til olipudase alfa ble vurdert hos 49 voksne pasienter med ASMD fra alle kliniske studier, som fikk en eller flere administreringer. Ved dosen 3 mg/kg administrert én gang annenhver uke, var gjennomsnittlig (prosent variasjonskoeffisient, CV%), maksimal konsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjon-tid-kurven over et doseringsintervall ($AUC_{0-\tau}$) ved steady state henholdsvis 30,2 mikrog/ml (17 %) og 607 mikrog·time/ml (20 %).

Absorpsjon

Det er ingen absorpsjon siden Xenpozyme administreres intravenøst.

Distribusjon

Estimert gjennomsnittlig (CV%) distribusjonsvolum for olipudase alfa er 13,1 l (18 %).

Biotransformasjon

Olipudase alfa er et rekombinant humant enzym og forventes å bli eliminert via proteolytisk nedbrytning til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig (CV%) clearance for olipudase alfa er 0,331 l/time (22 %). Gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) varierte fra 31,9 til 37,6 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Olipudase alfa viste lineær farmakokinetikk over doseområdet 0,03 til 3 mg/kg. Etter et doseøkingsregime fra 0,1 til vedlikeholdsdosen på 3 mg/kg administrert én gang annenhver uke, var det minimal akkumulering i plasmanivåer av olipudase alfa.

Spesielle populasjoner

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til olipudase alfa basert på kjønn.

Farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte at eksponering hos pasienter med asiatisk etnisitet ($n = 2$) og pasienter med annen etnisitet ($n = 2$) var innenfor eksponeringsintervallene som ble observert hos pasienter med kaukasisk etnisitet.

Eldre (≥ 65 år)

Farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte ingen forskjell i eksponering hos eldre (kun 2 pasienter mellom 65 og 75 år ble inkludert i kliniske studier med Xenpozyme).

Pediatrisk

PK til olipudase alfa ble undersøkt hos 20 pediatriske pasienter inkludert 4 ungdommer, 9 barn og 7 småbarn/spedbarn (tabell 11). Eksponering for olipudase alfa var lavere hos pediatriske pasienter sammenlignet med den hos voksne pasienter. Disse forskjellene ble imidlertid ikke ansett for å ha klinisk relevanse.

Tabell 11 - Gjennomsnitt (CV%) for olipudase alfa PK-parametre etter administrering med 3 mg/kg annenhver uke hos ungdoms-, barne- og småbarns-/spedbarnspasienter med ASMD

Aldersgruppe	Alder (år)	C _{max} (mikrog/ml)	AUC _{0-τ} (mikrog·time/ml)
Ungdom (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Barn (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Småbarn/spedbarn (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Beskrivende statistikk representerer post hoc-estimatene for steady state-eksponeringer ved bruk av farmakokinetisk populasjonsanalyse.

AUC_{0-τ}: arealet under plasmakonsentrasjonskurven mot tidskurve over et doseringsintervall;

C_{max}: maksimal plasmakonsentrasjon; n: antall pasienter totalt.

Nedsatt leverfunksjon

Olipudase alfa er et rekombinant protein og forventes å bli eliminert ved proteolytisk nedbrytning. Nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til olipudase alfa.

Nedsatt nyrefunksjon

Fire pasienter (11,1 %) med lett nedsatt nyrefunksjon (60 ml/min ≤ kreatininclearance < 90 ml/min) ble inkludert i ASCEND-studien. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til olipudase alfa hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Effekten av moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til olipudase alfa er ikke kjent. Olipudase alfa forventes ikke å bli eliminert via renal utskillelse. Nedsatt nyrefunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til olipudase alfa.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkeltdoser og toksisitet ved gjentatt dosering utført hos dyr av vill type (mus, rotter, kaniner, hunder og aper) ved dosenivåer på 10 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD). Studier for å evaluere mutagent og karsinogent potensiale hos olipudase alfa er ikke utført.

Hos mus med knockout av sur sfingomyelinase (ASMKO) (en sykdomsmodell for ASMD) ble mortalitet observert etter administrering av enkeltdoser med olipudase alfa ≥ 3,3 ganger høyere enn MRHD, som intravenøs bolusinjeksjon. Studier med gjentatt dosering viser imidlertid at administrering av olipudase alfa via et doseøkingsregime ikke resulterte i legemiddelrelatert mortalitet og reduserte alvorlighetsgraden av andre toksisitetsfunn opp til den høyest testede dosen på 10 ganger MRHD.

En økt forekomst av eksencefali ble observert når drektige mus ble behandlet daglig med olipudase alfa ved eksponeringsnivåer lavere enn eksponering hos mennesker ved anbefalt terapeutisk vedlikeholdsdose og frekvens. Denne forekomsten var litt høyere enn historiske kontrolldata. Relevansen av denne observasjonen for mennesker er ikke kjent. Daglig intravenøs administrering av olipudase alfa til drektige kaniner resulterte ikke i fostermisdannelser eller avvik ved eksponeringer som var vesentlig større enn human eksponering ved anbefalt terapeutisk vedlikeholdsdose og frekvens.

Hos mus som ble gitt 3 mg/kg olipudase alfa 7 dager post partum, ble olipudase alfa påvist i melk 2 dager etter administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-metionin
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Natriumfosfat monobasisk monohydrat
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

60 måneder.

Rekonstituert legemiddel

Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker er det vist kjemisk, fysisk og mikrobiologisk bruksstabilitet i inntil 24 timer ved 2-8 °C, eller i 6 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør det rekonstituerte legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke fortynnes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før fortynning brukerens ansvar. Dette vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fortynnet legemiddel

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning er det vist kjemisk, fysisk og mikrobiologisk bruksstabilitet mellom 0,1 mg/ml og 3,5 mg/ml i 24 timer ved 2-8 °C, og inntil 12 timer (inkludert infusjonstid) ved oppbevaring ved romtemperatur (opptil 25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør det fortynnede legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart etter fortynning, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar. Dette bør normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av 12 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (opptil 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i 5 ml hetteglass (Type I glass) med silikonisert klorbutyl-elastomer frysetørkingspropp og forsegling av aluminium med flip-off-hette av plast.

Hver pakning inneholder 1, 5, eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i 20 ml hetteglass (Type I glass) med silikonisert klorbutyl-elastomer frysetørkingspropp og forsegling av aluminium med flip-off-hette av plast.

Hver pakning inneholder 1, 5, 10 eller 25 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene er kun til engangsbruk.

Infusjoner bør administreres trinnvis, helst ved bruk av infusjonspumpe.

Tilberedning av oppløsningen som skal doseres

Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og deretter administreres som intravenøs infusjon.

Rekonstituerings- og fortynningstrinnene må utføres under aseptiske forhold. Filtreringsutstyr skal ikke brukes på noe tidspunkt under tilberedningen av infusjonsløsningen. Unngå skumdannelse under rekonstituerings- og fortynningstrinnene.

- 1) Fastsett antall hetteglass som skal rekonstitueres, basert på den enkelte pasients vekt og den forskrevne dosen.
 $\text{Pasientvekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{pasientdose (i mg)}$. Ved f.eks. bruk av hetteglass med 20 mg: $\text{pasientdose (i mg)} \div 20 \text{ mg/hetteglass} = \text{antall hetteglass som skal rekonstitueres}$. Hvis antallet hetteglass inneholder et desimaltall, rund opp til neste hele tall.
- 2) Ta ut det nødvendige antallet hetteglass fra kjøleskapet og sett til side i ca. 20 til 30 minutter for å oppnå romtemperatur.
- 3) Rekonstituer hvert hetteglass ved å injisere;
1,1 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med 4 mg
5,1 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med 20 mg
ved å tilsette det langsomt, dråpevis, på indre vegg i hetteglasset.
- 4) Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Hvert hetteglass vil gi 4 mg/ml klar, fargeløs oppløsning.
- 5) Inspiser den rekonstituerte oppløsningen i hetteglassene visuelt for partikler og misfarging. Xenpozyme-oppløsning skal være klar og fargeløs. Eventuelle hetteglass som viser ugjennomsiktige partikler eller misfarging skal ikke brukes.
- 6) Trekk opp volumet av rekonstituert oppløsning, som tilsvarer forskrevet dose, fra et hensiktsmessig antall hetteglass, og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte eller infusjonspose avhengig av infusjonsvolumet (se tabell 12 for anbefalt totalt infusjonsvolum basert på pasientens alder og/eller vekt).

Tabell 12 – Anbefalte infusjonsvolum

	Kroppsvekt ≥ 3 kg til < 10 kg	Kroppsvekt ≥ 10 kg til < 20 kg	Kroppsvekt ≥ 20 kg (pediatriske pasienter < 18 år)	Voksne pasienter (≥ 18 år)
Dose (mg/kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)
0,03	Variabelt volum vil varierte basert på kroppsvekt	Variabelt volum vil varierte basert på kroppsvekt	5	NA
0,1	Variabelt volum vil varierte basert på kroppsvekt	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

- For variable infusjonsvolum basert på kroppsvekt hos pediatriske pasienter (se tabell 12):
 - Klargjør en oppløsning til infusjon med 0,1 mg/ml ved å tilsette 0,25 ml (1 mg) av den rekonstituerte oppløsningen tilberedt i trinn 3) og 9,75 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en tom 10 ml sprøyte.
 - Beregn volumet (ml) som trengs for å oppnå pasientdosen (mg).
Eksempel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Instruksjoner for fortynning for $5 \text{ ml} \leq \text{totalt volum} \leq 20 \text{ ml}$ ved bruk av sprøyte:
 - Injisér nødvendig volum med rekonstituert oppløsning langsomt på indre vegg i den tomme sprøyten.
 - Tilsett langsomt tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå nødvendig totalt infusjonsvolum (unngå skumdannelse i sprøyten).
 - Instruksjoner for fortynning for et totalvolum $\geq 50 \text{ ml}$ ved bruk av infusjonspose:
 - Tom infusjonspose:
 - o Injisér langsomt nødvendig volum med rekonstituert oppløsning fra trinn 3) i en steril infusjonspose med passende størrelse
 - o Tilsett langsomt tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå nødvendig totalt infusjonsvolum (unngå skumdannelse i posen)
 - Ferdigfylt infusjonspose:
 - o Trekk opp fra infusjonsposen fylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å få endelig volum som spesifisert i tabell 12.
 - o Tilsett langsomt nødvendig volum med rekonstituert oppløsning fra trinn 3) til infusjonsposen (unngå skum i posen).
- 7) Vend sprøyten eller infusjonsposen forsiktig opp ned for å blande. Skal ikke ristes. Ettersom dette er en proteinoppløsning, forekommer lett flokkulering (beskrevet som tynne gjennomskinnelige fibre) av og til etter fortynning.
- 8) Under administrering må den fortynnete oppløsningen filtreres gjennom et 0,2 mikrometer in-line filter med lav proteinbinding.
- 9) Etter at infusjonen er fullført, skal infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet som den som ble brukt under siste del av infusjonen.

Avfall

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Xenpozyme i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåte samt andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet er utformet for å minimere spesifikke utfordringer relatert til sikkerhet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre, i hvert medlemsland der Xenpozyme markedsføres, at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Xenpozyme har tilgang til/får utlevert følgende opplæringsmaterieell, som skal distribueres via faglige kanaler:

- Opplæringsmaterieell for helsepersonell
- Opplæringsmaterieell for pasient/omsorgsperson

1. Opplæringsmaterieell for helsepersonell:

- 1.1. Veiledning for helsepersonell, inkludert sykepleiere, ved hjemmeinfusjon:

Veiledningen for helsepersonell inneholder følgende hovedelementer:

- På forsiden, kontaktinformasjon til forskrivende/behandlende lege/senter som til enhver tid kan nås.
- Påminnelse om å lese preparatomtalen (SPC) før behandlingsstart.
- For å sikre bevissthet om risikoen for immunogenisitet, overvåking og håndtering av dette, inkluderer veiledningen følgende:
 - Krav om at helsepersonell/sykepleiere som utfører hjemmeinfusjon skal ha opplæring i førstehjelp og ha gjenopplivningsutstyr klart før oppstart av infusjon.
 - Informasjon om tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), alvorlig overfølsomhet eller anafylaksi og anbefalte tiltak for håndtering av bivirkninger (ADRs) hvis de oppstår.
 - Påminnelse om å kun bruke vedlikeholdsdose (mg/kg) som forskrevet av behandlende/forskrivende lege.
- Instruksjon om å kontakte forskrivende/behandlende lege dersom pasienten opplever tegn/symptomer på IRR, overfølsomhet, anafylaksi eller dersom en eller flere av infusjonene er uteglemt eller forsinket.
- Medisinsk vurdering av pasienten før administrering av hjemmeinfusjonen.
- Krav til og organisering av hjemmeinfusjonen inkludert utstyr, forbehandling og akuttbehandling.
- Detaljer og instruksjoner om tilberedning, rekonstituering, fortynning og administrering av produktet for å forhindre risiko for feilmedisinering. En utregningsmal for å tilberede infusjonsoppløsningen, basert på forskrevet vedlikeholdsdose og pasientens kroppsvekt med instruksjoner om å registrere utregningen og infusjonsdato.
- Utregningsmalen kan brukes som grunnlag for å registrere infusjonsdetaljer i pasientens journal.
- En påminnelse om å undersøke om ytterligere utstyr er nødvendig.

2. Opplæringsmaterieell for pasient:

- 2.1 Pasientkort for pasienter/omsorgspersoner:

Pasientkort inneholder følgende elementer:

- Instruksjon til pasientene/omsorgspersonene om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom noen tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner, alvorlig overfølsomhet eller anafylaksi som er oppført på kortet oppstår eller forverres under og etter infusjonen, og rapportere hendelsen til behandlende/forskrivende lege.
- Kontaktinformasjon til forskrivende/behandlende lege/senter som kan nås til enhver tid.

- Påminnelse til kvinner som kan bli gravide om å snakke med forskrivende/behandlende lege om behovet for sikker prevensjon under behandlingen og i 14 dager etter siste dose dersom Xenpozyme blir seponert.
- Påminnelse til kvinner som kan bli gravide om å kontakte forskrivende/behandlende lege hvis de mistenker at de kan være gravide eller planlegger å bli gravide.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
olipudase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 4 mg olipudase alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

L-metionin

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat

Natriumfosfat monobasisk monohydrat

Sukrose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5 hetteglass

10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

For mer informasjon, skann QR-koden eller besøk www.xenpozyme.info.sanofi

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1659/005 1 hetteglass
EU/1/22/1659/006 5 hetteglass
EU/1/22/1659/007 10 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat
olipudase alfa
i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg

6. ANNET

Sanofi B.V.-NL

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
olipudase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 20 mg olipudase alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

L-metionin

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat

Natriumfosfat monobasisk monohydrat

Sukrose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5 hetteglass

10 hetteglass

25 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

For mer informasjon, skann QR-koden eller besøk www.xenpozyme.info.sanofi

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat
olipudase alfa
i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg

6. ANNET

Sanofi B.V.-NL

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xenpozyme 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Xenpozyme 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
olipudase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xenpozyme er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Xenpozyme
3. Hvordan du blir gitt Xenpozyme
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Xenpozyme oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xenpozyme er og hva det brukes mot

Hva Xenpozyme er

Xenpozyme inneholder et enzym som kalles olipudase alfa.

Hva Xenpozyme brukes mot

Xenpozyme brukes til å behandle en arvelig sykdom som kalles sur sfingomyelinasemangel («Acid Sphingomyelinase Deficiency», ASMD). Det brukes hos barn og voksne med ASMD type A/B eller B for å behandle tegn og symptomer på ASMD som ikke er relatert til hjernen.

Hvordan Xenpozyme virker

Pasienter med ASMD mangler en versjon av enzymet sur sfingomyelinase som fungerer korrekt. Dette resulterer i opphopning av et stoff som kalles sfingomyelin, som skader organer som milt, lever, hjerte, lunger og blod. Olipudase alfa virker på samme måte som det naturlige enzymet, og fungerer derfor som en erstatning, reduserer opphopning av sfingomyelin i organene og behandler tegn og symptomer.

2. Hva du må vite før du blir gitt Xenpozyme

Du må ikke bli gitt Xenpozyme

Dersom du har hatt livstruende allergiske (anafylaktiske) reaksjoner overfor olipudase alfa (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler» under) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du kan få bivirkninger som kalles infusjonsrelaterte reaksjoner som kan være forårsaket av infusjonen (dryppet) med legemidlet. De kan oppstå mens du får Xenpozyme eller innen 24 timer etter infusjonen.

De kan omfatte allergiske reaksjoner (se avsnitt 4) og symptomer som hodepine, kløende vabler (elveblest), feber, kvalme, oppkast og kløende hud.

Hvis du tror du har en infusjonsrelatert reaksjon, **fortell det til legen umiddelbart**.

Hvis du får en alvorlig allergisk reaksjon under infusjonen, vil legen stanse infusjonen og gi passende medisinsk behandling. Legen vil foreta en vurdering av risikoer og fordeler ved å gi deg flere doser med Xenpozyme.

Hvis du har en mild eller moderat infusjonsrelatert reaksjon, kan legen eller sykepleieren stanse infusjonen midlertidig, redusere infusjonshastigheten og/eller redusere dosen.

Legen kan også gi (eller ha gitt) deg andre legemidler for å forhindre eller håndtere allergiske reaksjoner.

Legen vil bestille blodprøver for å undersøke hvor godt leveren din fungerer (ved å måle nivåene av leverenzymene dine) før du starter behandlingen, og deretter med jevne mellomrom ettersom dosene justeres (se avsnitt 3).

Andre legemidler og Xenpozyme

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ingen erfaring med bruk av Xenpozyme hos gravide kvinner. Xenpozyme kan være skadelig for ufødte barn dersom det brukes av en kvinne under graviditeten. Xenpozyme skal kun brukes under graviditet dersom det er strengt nødvendig. Kvinner som kan bli gravide bør bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 14 dager etter siste dose dersom bruken av Xenpozyme avsluttes.

Det er ikke kjent om Xenpozyme går over i morsmelk hos mennesker. Xenpozyme er påvist i melk hos dyr. Snakk med legen dersom du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen vil da hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme, eller om du skal slutte å ta Xenpozyme, med tanke på fordelene med å amme barnet og fordelene med Xenpozyme for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Xenpozyme kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, fordi du kan oppleve lavt blodtrykk (som kan få deg til å føle deg svak).

Xenpozyme inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,60 mg natrium (finnes i bordsalt) per hetteglass med 4 mg eller 3,02 mg natrium i hvert hetteglass med 20 mg. Dette tilsvarer henholdsvis 0,03 % og 0,15 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person eller en ungdom, og henholdsvis $\leq 0,08$ % og $\leq 0,38$ % av den maksimalt akseptable daglige dosen av natrium for barn under 16 år.

3. Hvordan du blir gitt Xenpozyme

Xenpozyme vil bli gitt som et drypp (infusjon) under tilsyn av helsepersonell som har erfaring med behandling av ASMD eller andre metabolske sykdommer.

Dosen du får er basert på kroppsvekten din og vil bli gitt annenhver uke. Behandlingen starter med en lav dose av medisinen, som gradvis økes.

Infusjonen varer vanligvis rundt 3 til 4 timer; men kan være kortere eller lengre basert på legens vurdering, og kan være kortere i perioden som dosen økes.

Voksne pasienter

Anbefalt startdose med Xenpozyme er 0,1 mg pr. kilo kroppsvekt. Dette økes på en planlagt måte for hver påfølgende dose, inntil den anbefalte dosen på 3 mg pr. kilo kroppsvekt annenhver uke er nådd. Det tar vanligvis inntil 14 uker å nå anbefalt dose, men det kan ta lenger tid basert på legens vurdering.

Barn

Anbefalt startdose med Xenpozyme er 0,03 mg pr. kilo kroppsvekt. Påfølgende doser bør økes på en planlagt måte, opp til den anbefalte dosen på 3 mg pr. kilo kroppsvekt annenhver uke. Det tar vanligvis opptil 16 uker å nå anbefalt dose, men det kan ta lenger tid basert på legens vurdering.

Hjemmeinfusjon

Legen kan vurdere hjemmeinfusjon med Xenpozyme hvis du står på en stabil dose og tolererer infusjonene godt. Beslutningen om å endre til hjemmeinfusjon bør tas etter vurdering og anbefaling fra legen. Hvis du får en bivirkning under en infusjon av Xenpozyme, kan personen som gjennomfører hjemmeinfusjonen stanse infusjonen og starte med passende medisinsk behandling.

Instruksjoner for riktig bruk

Xenpozyme gis som intravenøs infusjon (et drypp i en blodåre). Det er et pulver som skal blandes med sterilt vann før det gis.

Dersom du blir gitt for mye av Xenpozyme

Si fra til legen umiddelbart hvis du mistenker en endring fra din vanlige infusjon.

Dersom du går glipp av en infusjon med Xenpozyme

Det er viktig å få infusjonen annenhver uke. En infusjon anses som glemt hvis den ikke gis innen 3 dager fra den var planlagt. Avhengig av antall glemte doser, kan det hende at legen må starte på nytt, fra en lavere dose.

Kontakt legen umiddelbart hvis du har gått glipp av en infusjon eller ikke er i stand til å møte til avtalt time.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt sett mens pasientene fikk legemidlet eller innen 24 timer etter infusjonen.

De alvorligste bivirkningene kan omfatte plutselige alvorlige allergiske reaksjoner, kløende vabler (elveblest), utslett, økte leverenzymmer og uregelmessig hjerterytme.

Du må si fra til legen øyeblikkelig hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon eller en allergisk reaksjon. Hvis du får en infusjonsreaksjon, kan du få tilleggsmedisiner for å behandle eller forhindre fremtidige reaksjoner. Hvis infusjonsreaksjonen er alvorlig, kan legen stanse infusjonen av Xenpozyme og starte passende medisinsk behandling.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Feber (økt kroppstemperatur)
- Kløende vabler (elveblest)
- Kvalme
- Oppkast
- Magesmerter
- Muskelverk
- Hudkløe

- Forhøyet blodprøve som tyder på betennelse

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Utslett (ulike typer utslett, noen ganger med kløe)
- Smerter i øvre del av magen
- Utmattelse (fatigue)
- Unormal blodprøve for leverfunksjonen
- Diaré
- Rødhet i huden
- Leddsmerter
- Ryggsmerter
- Frysninger
- Pustevansker
- Ubehag i mageregionen
- Skjelettsmerter
- Smerter
- Lavt blodtrykk
- Kraftige hjerteslag som kan være raske eller uregelmessige
- Raske hjerteslag
- Leversmerter
- Alvorlige allergiske reaksjoner
- Føle seg veldig varm
- Irritasjon i hals og strupehode
- Tetthet og hevelse i halsen
- Hvesing
- Hudlesjoner (som faste forhøyede eller røde flate lesjoner)
- Hurtig hevelse under huden i områder som ansikt, svelg, armer og ben, som kan være livstruende hvis hevelse i halsen blokkerer luftveiene
- Magesmerter
- Kløende eller røde øyne
- Ubehag i øyet
- Svakhets
- Unormal blodprøve for betennelse
- Reaksjoner på kateterstedet inkludert smerte, kløe eller hevelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Xenpozyme oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Xenpozyme etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Etter fortynning anbefales umiddelbar bruk.

Den rekonstituerte oppløsningen kan, dersom den ikke brukes umiddelbart, oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Etter fortynning kan oppløsningen oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av 12 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xenpozyme

- Virkestoff er olipudase alfa. Ett hetteglass inneholder 4 mg eller 20 mg olipudase alfa.
- Andre innholdsstoffer er
 - L-metionin
 - Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
 - Natriumfosfat monobasisk monohydrat
 - Sukrose

Se avsnitt 2, Xenpozyme inneholder natrium

Hvordan Xenpozyme ser ut og innholdet i pakningen

Xenpozyme er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass (4 eller 20 mg/hetteglass).

Pulveret er hvitt til off-white frysetørket pulver.

Etter blanding med sterilt vann er det en klar, fargeløs oppløsning. Oppløsningen må fortynnes ytterligere før infusjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Det finnes også lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlinger.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) og på nettstedet www.xenpozyme.info.sanofi, eller ved å skanne QR-koden nedenfor (finnes også på ytterkartongen) med en smarttelefon.

<plassholder for QR-kode>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning av oppløsningen som skal doseres

Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og deretter administreres som intravenøs infusjon.

Rekonstituering og fortynning må utføres under aseptiske forhold. Filtreringsutstyr skal ikke brukes på noe tidspunkt under tilberedningen av infusjonsløsningen. Unngå skumdannelse under rekonstituering og fortynning.

- 1) Fastsett antall hetteglass som skal rekonstitueres, basert på den enkelte pasients vekt og den forskrevne dosen.

$$\text{Pasientvekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{pasientdose (i mg)}$$
 Ved f.eks. bruk av hetteglass med 20 mg: $\text{pasientdose (i mg)} \div 20 \text{ mg/hetteglass} = \text{antall hetteglass som skal rekonstitueres}$. Hvis antallet hetteglass inneholder et desimaltall, rund opp til neste hele tall.
- 2) Ta ut det nødvendige antallet hetteglass fra kjøleskapet og sett til side i ca. 20 til 30 minutter for å oppnå romtemperatur.
- 3) Rekonstituer hvert hetteglass ved å injisere;
 - 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med 4 mg
 - 5,1 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med 20 mg
 ved å tilsette det langsomt, dråpevis, langs innsiden av hetteglasset.
- 4) Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Hvert hetteglass vil gi 4 mg/ml klar, fargeløs oppløsning.
- 5) Inspiser den rekonstituerte oppløsningen i hetteglassene visuelt for partikler og misfarging. Xenpozyme-oppløsning skal være klar og fargeløs. Eventuelle hetteglass som viser ugjennomsiktige partikler eller misfarging skal ikke brukes.
- 6) Trekk opp volumet av rekonstituert oppløsning, som tilsvarer forskrevet dose, fra et hensiktsmessig antall hetteglass, og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte eller infusjonspose avhengig av infusjonsvolumet (se tabell 1 for anbefalt totalt infusjonsvolum basert på pasientens alder og/eller vekt).

Tabell 1 – Anbefalte infusjonsvolum

	Kroppsvekt ≥ 3 kg til < 10 kg	Kroppsvekt ≥ 10 kg til < 20 kg	Kroppsvekt ≥ 20 kg (pediatriske pasienter < 18 år)	Voksne pasienter (≥ 18 år)
Dose (mg/kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)
0,03	Variabelt volum, vil variere basert på kroppsvekt	Variabelt volum, vil variere basert på kroppsvekt	5	NA
0,1	Variabelt volum, vil variere basert på kroppsvekt	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1,0	20	50	100	100
2,0	50	75	200	100
3,0	50	100	250	100

- For variable infusjonsvolum basert på kroppsvekt hos pediatriske pasienter (se tabell 1):
 - Klargjør en oppløsning til infusjon med 0,1 mg/ml ved å tilsette 0,25 ml (1 mg) av den rekonstituerte oppløsningen tilberedt i trinn 3) og 9,75 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en tom 10 ml sprøyte.
 - Beregn volumet (ml) som trengs for å oppnå pasientdosen (mg).

Eksempel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$

- Instruksjoner for fortynning for $5 \text{ ml} \leq \text{totalt volum} \leq 20 \text{ ml}$ ved bruk av sprøyte:
 - Injiser nødvendig volum med rekonstituert oppløsning langsomt på indre vegg i den tomme sprøyten.
 - Tilsett langsomt tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml ($0,9 \%$) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå nødvendig totalt infusjonsvolum (unngå skumdannelse i sprøyten).
 - Instruksjoner for fortynning for et totalvolum $\geq 50 \text{ ml}$ ved bruk av infusjonspose:
 - Tom infusjonspose:
 - o Injiser langsomt nødvendig volum med rekonstituert oppløsning fra trinn 3) i en steril infusjonspose med passende størrelse
 - o Tilsett langsomt tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml ($0,9 \%$) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå nødvendig totalt infusjonsvolum (unngå skumdannelse i posen)
 - Ferdigfylt infusjonspose:
 - o Trekk opp fra infusjonsposen fylt med natriumklorid 9 mg/ml ($0,9 \%$) injeksjonsvæske, oppløsning for å få endelig volum som spesifisert i tabell 1.
 - o Tilsett langsomt nødvendig volum med rekonstituert oppløsning fra trinn 3) til infusjonsposen (unngå skum i posen).
- 7) Vend sprøyten eller infusjonsposen forsiktig opp ned for å blande. Skal ikke ristes. Ettersom dette er en proteinoppløsning, forekommer lett flokkulering (beskrevet som tynne gjennomskinnelige fibre) av og til etter fortynning.
- 8) Under administrering må den fortynnete oppløsningen filtreres gjennom et $0,2$ mikrometer in-line filter med lav proteinbinding.
- 9) Etter at infusjonen er fullført, skal infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml ($0,9 \%$) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet som den som ble brukt under siste del av infusjonen.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for olipudase alfa har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data fra helsepersonell og kliniske kilder på delvis alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert fire tilfeller av overdosering hos barn på grunn feil doseøkingsregime, og tatt i betraktning en plausibel virkningsmekanisme, har PRAC konkludert at produktinformasjonen til preparater som inneholder olipudase alfa skal endres deretter.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for olipudase alfa mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder olipudase alfa er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).