

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

XENPOZYME® 4 mg y XENPOZYME® 20 mg OLIPUDASA ALFA

Polvo para concentrado para solución para infusión

1 DESCRIPCIÓN

1.1 PRINCIPIOS ACTIVOS

Denominación Común:

Nombre genérico u oficial (DCI/USAN): olipudasa alfa

Denominación Química: Esfingomielinasa C (humana sintética); DES-(1-13)-esfingomielina fosfodiesterasa humana derivada de ADN recombinante (esfingomielinasa ácida, EC-3.1.4.12), glicoforma alfa.

La olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida humana recombinante que consta de 570 aminoácidos.

La olipudasa alfa se produce en una línea celular de Ovario de Hámster Chino mediante tecnología de ADN recombinante.

1.2 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y metabolismo - enzima

Código ATC: A16AB25

1.3 FORMA(S) FARMACÉUTICA(S)

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Xenpozyme® es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blanquecino.

1.4 COMPOSICIÓN

Principio activo: olipudasa alfa

Cada vial de 4 mg contiene 4,6 mg de olipudasa alfa y excipientes, sacarosa (50 mg), L-metionina (14,92 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidrato (1,69 mg) y fosfato de sodio monobásico monohidrato (1,88 mg).

Cada vial de 20 mg contiene 21,2 mg de olipudasa alfa y excipientes, sacarosa (250 mg), L-metionina (74,6 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidrato (8,45 mg), fosfato de sodio monobásico monohidrato (9,4 mg).

1.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Xenpozyme® se suministra en viales de vidrio de borosilicato tipo I de 5 mL o 20 mL de un solo uso. El sistema de cierre consiste en un tapón elastomérico de clorobutilo gris siliconado y un sello de aluminio con una tapa de plástico flip-off.

2 INDICACIONES

Xenpozyme® (olipudasa alfa) está indicado como una terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos y adultos con la Enfermedad de Niemann Pick/deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) tipo A/B o tipo B

3 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 GENERAL

La administración de Xenpozyme® debe ser supervisada por un profesional de la salud con experiencia en la administración de productos biológicos y con acceso a un apoyo médico adecuado para gestionar posibles reacciones severas, como reacciones de hipersensibilidad sistémica graves. Durante la fase de mantenimiento del tratamiento, Xenpozyme® puede ser administrado en casa por un profesional de la salud (ver sección 3.2).

Posología

Fase de escalonamiento de dosis

El rápido metabolismo de la esfingomielina (SM) por Xenpozyme® genera productos de degradación proinflamatorios, que pueden inducir reacciones asociadas a la infusión y/o elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. Un régimen de escalonamiento de dosis puede minimizar la mayoría de estos eventos adversos (ver sección 15.2).

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme® es de 0,1 mg/kg para adultos (consulte el apartado de dosis omitidas para obtener más información) y, posteriormente, la dosis debe aumentarse de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 1.

Tabla 1: Régimen de escalonamiento de dosis en adultos

Pacientes adultos (≥18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,1 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,3 mg/kg
Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,6 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	1 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	2 mg/kg
Octava dosis (Semana 12)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Obtener los niveles basales de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) dentro del mes anterior al inicio del tratamiento. Obtener los niveles de transaminasa dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente dosis durante cualquier fase de escalonamiento de dosis (ver la sección 5 para recomendaciones adicionales de control y ajuste de dosis).

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme® es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC>30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme® se estima mediante el siguiente método (para el escalonamiento de dosis y las fases de mantenimiento).

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = $30 \times (\text{altura actual en m})^2$

Ejemplo:

Para un paciente con: IMC de 38
 peso corporal de 110 kg
 estatura de 1,70 m.

La dosis por suministrar se calculará utilizando un peso corporal de $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Dosis omitidas

Se considera que se ha omitido una dosis cuando no se administra dentro de los 3 días siguientes a la fecha programada. Cuando una dosis de Xenpozyme® es omitida, administrar la siguiente dosis como se describe a continuación tan pronto como sea posible. Posteriormente, la administración debe programarse cada 2 semanas a partir de la fecha de la última administración.

Durante la fase de escalonamiento de dosis:

- Si se omite 1 infusión: administrar la última dosis tolerada, antes de reanudar el escalonamiento de dosis, de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis en adultos (Tabla 1).
- Si se omiten 2 infusiones consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la última dosis tolerada (utilizando una dosis mínima de 0,3 mg/kg), antes de reanudar el escalonamiento de dosis según la Tabla 1.
- Si se omiten 3 o más infusiones consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg según la Tabla 1.

En la siguiente infusión programada después de una dosis omitida, si la dosis administrada es de 0,3 o 0,6 mg/kg, esa dosis debe administrarse dos veces según la Tabla 1.

Durante la fase de mantenimiento:

- Si se omite 1 infusión de mantenimiento: administrar la dosis de mantenimiento y por consiguiente ajustar el cronograma de tratamiento.
- Si se omiten 2 infusiones de mantenimiento consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la dosis de mantenimiento (es decir, 2 mg/kg). Luego, para las infusiones posteriores, administrar la dosis de mantenimiento (3 mg/kg) cada 2 semanas.
- Si se omiten 3 o más infusiones de mantenimiento consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg de acuerdo con la Tabla 1.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme® es de 0,03 mg/kg para pacientes pediátricos, y la dosis debe aumentarse subsecuentemente de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 2.

Tabla 2: Régimen escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (0 a <18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,03 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,1 mg/kg
Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,3 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	0,6 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	1 mg/kg
Octava dosis (Semana 14)	2 mg/kg
Novena dosis (Semana 16)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Para el monitoreo de los niveles de transaminasas, ver la sección de posología en adultos.

Fase de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme® es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC>30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme® se estima mediante el siguiente método (ver sección 3.1):

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = $30 \times (\text{altura real en m})^2$

Para dosis omitidas, ver la sección 3.1 utilizando como referencia el régimen de escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos (Tabla 2).

Pacientes adultos mayores

Los estudios clínicos con Xenpozyme® incluyeron a 2 pacientes entre 65 y 75 años. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 13.3).

Insuficiencia hepática y renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 13.3).

3.2 ADMINISTRACIÓN

Para las instrucciones de preparación de Xenpozyme® antes de la administración y los volúmenes de administración, ver la sección 18.

Xenpozyme® es sólo para uso intravenoso. Xenpozyme® debe ser administrado cada 2 semanas por un profesional de la salud. Las infusiones deben administrarse de forma escalonada, preferiblemente utilizando una bomba de infusión.

Tras la reconstitución y dilución, la solución se administra en infusión intravenosa. Las velocidades de infusión deben aumentarse gradualmente durante la infusión solo en ausencia de reacciones asociadas a la infusión (en caso de reacciones asociadas a la infusión, ver sección 5). La velocidad de infusión y la duración de la infusión (+/- 5 min) para cada paso de la infusión se detallan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes adultos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de infusión Duración de la infusión				Duración aproximada de la infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,1	20 mL/h durante 20 min	60 mL/h durante 15 min	NA	NA	35 min
0,3 a 3	3,33 mL/h durante 20 min	10 mL/h durante 20 min	20 mL/h durante 20 min	33,33 mL/h durante 160 min	220 min

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Tabla 4: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes pediátricos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de infusión Duración de la infusión				Duración aproximada de la infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,03	0,1 mg/kg/h durante la duración de la infusión	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h en adelante	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h en adelante	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h durante 20 min	1 mg/kg/h en adelante	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Monitorear para detectar signos y síntomas de RAls como dolor de cabeza, urticaria, pirexia y vómito, y otros signos o síntomas de hipersensibilidad, durante la infusión. Ralentizar, pausar o interrumpir la infusión, dependiendo de la gravedad de los síntomas, e iniciar tratamiento médico adecuado, según sea necesario (ver sección 5).

En caso de hipersensibilidad grave y/o reacción anafiláctica, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Xenpozyme® (ver sección 5).

Al final de la infusión (una vez que la jeringa o la bolsa de infusión está vacía), la línea de infusión debe ser lavada con solución salina de 9 mg/mL (0,9%) utilizando la misma velocidad de infusión que la utilizada para la última parte de la infusión.

Infusión en casa durante la fase de mantenimiento:

Puede considerarse la infusión en casa bajo la supervisión de un profesional de la salud para pacientes con dosis de mantenimiento (ver sección 3.1) y quienes toleran bien sus infusiones. La

decisión de trasladar a los pacientes a infusión en casa debe realizarse tras la evaluación y recomendación del médico tratante.

El apoyo médico apropiado, incluyendo personal entrenado en medidas de emergencia, debe estar fácilmente disponible cuando se administre Xenpozyme®. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, interrumpa inmediatamente la infusión de Xenpozyme®, inicie el tratamiento médico adecuado y busque la atención de un médico (ver sección 5.1). Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, las infusiones posteriores sólo deben realizarse en un entorno en el que se disponga de medidas de reanimación. La dosis y las velocidades de infusión deben permanecer constantes mientras se está en casa, y no deben cambiarse sin la supervisión del médico tratante. En caso de omisión de dosis o retraso en la infusión, se deberá poner en contacto con el médico tratante.

4 CONTRAINDICACIONES

Xenpozyme® está contraindicado:

En pacientes con hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) a la olipudasa alfa o a cualquiera de los excipientes, cuando la desensibilización personalizada no tuvo éxito (ver sección 5).

5 ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

5.1 REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN (RAIs)

Se produjeron RAIs en aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con Xenpozyme® en los estudios clínicos. Estas RAIs incluyeron reacciones de hipersensibilidad y reacciones de fase grave (ver sección 9). Las RAIs más frecuentes fueron cefalea, urticaria, pirexia, náuseas y vómito (ver sección 9). Las RAIs se produjeron típicamente entre el momento de la infusión y hasta 24 horas después de la finalización de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con Xenpozyme® (ver sección 9). En los estudios clínicos, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 7 (17,5%) pacientes adultos y en 9 (45%) pacientes pediátricos, incluyendo un paciente pediátrico quien experimentó anafilaxia. Independientemente del programa de estudio clínico, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme® experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes pediátricos con anafilaxia, se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa (ver sección 9.3).

Reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente adulto incluyeron urticaria, eritema y prurito (ver sección 9). En pacientes pediátricos, las reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente incluyeron urticaria, eritema y erupción cutánea (ver sección 9).

Manejo

Los pacientes deben ser observados con atención durante y por un período de tiempo apropiado después de la infusión, basado en el juicio clínico. Informar a los pacientes de los posibles síntomas de hipersensibilidad/anafilaxia e instruirles en solicitar atención médica inmediata si se presentan los síntomas. El manejo de las RAIs deberá basarse en la gravedad de los signos y síntomas y

puede incluir la interrupción temporal del tratamiento con Xenpozyme®, reduciendo la velocidad de infusión y/o el tratamiento médico adecuado.

Si se produce una hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente el uso de Xenpozyme® y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. El paciente que experimentó anafilaxia en el estudio clínico se sometió a un régimen de desensibilización personalizado que le permitió reanudar el tratamiento con Xenpozyme®. Los riesgos y beneficios de la readministración de Xenpozyme® tras anafilaxia o reacción de hipersensibilidad grave deben ser considerados. Si se considera la readministración de Xenpozyme® después de una anafilaxia, el médico tratante debe ponerse en contacto con el representante local de Sanofi Genzyme para pedir asesoramiento. En este tipo de pacientes, se debe extremar la precaución, disponiendo de medidas de reanimación adecuadas, cuando se readministre Xenpozyme®.

Los médicos pueden considerar la realización de pruebas de anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa en pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 9.3)..

Si se producen RAIs leves o moderadas, la velocidad de infusión puede disminuirse o detenerse temporalmente, la duración de cada paso para una infusión individual puede aumentarse, y/o la dosis de Xenpozyme® puede reducirse. Si un paciente requiere una reducción de la dosis, el reescalonamiento debe seguir el escalonamiento de dosis descrito en la Tabla 1 y la Tabla 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente (ver sección 3.1).

Los pacientes no fueron premedicados rutinariamente antes de la infusión de Xenpozyme® en los estudios clínicos. Se utilizaron medicamentos (por ejemplo, antihistamínicos, antipiréticos, glucocorticoides) antes o después de las infusiones de Xenpozyme® en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia de estos tratamientos para mejorar las reacciones de hipersensibilidad recurrentes de leves a moderadas.

5.2 ELEVACIÓN TRANSITORIA DE LAS TRANSAMINASAS

Se notificaron elevaciones transitorias de transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 y 48 horas después de las infusiones en 4 pacientes adultos y 7 pediátricos durante la fase de escalonamiento de dosis con Xenpozyme® en estudios clínicos (ver sección 9). En el momento de la siguiente infusión programada, estos niveles elevados de transaminasas generalmente volvieron a los niveles observados antes de la infusión de Xenpozyme®.

Después de 52 semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes con niveles elevados de transaminasas al inicio tenían valores dentro del rango normal (ver sección 9).

Los niveles de transaminasas (ALT y AST) deben obtenerse dentro de 1 mes anterior al inicio del tratamiento con Xenpozyme® (ver sección 3.1). Durante el escalonamiento de dosis o al reanudar el tratamiento después de haber omitido dosis, los niveles de transaminasas deben obtenerse dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente infusión programada de Xenpozyme® (ver sección 3.1). Si el nivel de transaminasas basal o el nivel de transaminasas previo a la infusión es >2 veces el ULN durante el escalonamiento de la dosis, deberán obtenerse niveles adicionales de transaminasas dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de la infusión. Si los niveles de transaminasas son elevados por encima del basal y >2 veces el ULN, la dosis Xenpozyme® puede ajustarse (repetir o reducir a la dosis anterior) o el tratamiento puede suspenderse temporalmente, según criterio clínico.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento recomendada, las pruebas de transaminasas pueden realizarse como parte del seguimiento clínico de rutina de la ASMD.

5.3 Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes

6 INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos. Puesto que la olipudasa alfa es una proteína humana recombinante, no se esperan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

7 REPRODUCCIÓN

7.1 EMBARAZO

Mujeres en edad fértil.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Xenpozyme®.

Se aconseja a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días posteriores a la última dosis si se interrumpe Xenpozyme®.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Xenpozyme® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para el desarrollo (ver sección 15.5). No se recomienda el uso de Xenpozyme® durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

7.2 LACTANCIA

No hay datos disponibles sobre la presencia de Xenpozyme® en la leche humana, efectos sobre la producción de leche o sobre el lactante. Se ha detectado olipudasa alfa en la leche de ratones lactantes (ver sección 15.5). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, puede estar presente en la leche humana. No se pueden extraer conclusiones sobre si Xenpozyme® es seguro o no durante la lactancia. No debe utilizarse Xenpozyme® durante la lactancia a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el niño lactante.

7.3 FERTILIDAD

No se dispone de datos en humanos para determinar los efectos potenciales de Xenpozyme® en la fertilidad masculina y femenina. Los datos en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni hembras en ratones (ver sección 15.5).

8 CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se ha notificado hipotensión en estudios clínicos, Xenpozyme® puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 9).

9 EVENTOS ADVERSOS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando es aplicable:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy raros $< 0,01\%$; No se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

9.1 ESTUDIOS CLÍNICOS

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de seguridad agrupado de 4 estudios clínicos (DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds, y LTS13632) incluyó un total de 60 pacientes (40 adultos y 20 pediátricos) tratados con Xenpozyme® a dosis de hasta 3 mg/kg cada 2 semanas.

Se notificaron reacciones adversas graves en 1 (2,5%) paciente adulto y 4 (20%) pacientes pediátricos. El paciente adulto tuvo un evento de extrasístoles en el contexto de una historia de cardiomiopatía. En pacientes pediátricos, las reacciones adversas graves fueron reacción anafiláctica, urticaria, erupción cutánea, hipersensibilidad y aumento del nivel de alanina aminotransferasa. Ninguna reacción adversa condujo a la interrupción permanente del tratamiento.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificados con mayor frecuencia (que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Xenpozyme®) fueron cefalea, pirexia, urticaria, náuseas, vómito, dolor abdominal, mialgia, prurito y aumento de la proteína C reactiva. Los eventos adversos notificados en pacientes tratados con Xenpozyme® en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Eventos adversos en pacientes tratados con Xenpozyme® en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Anafilaxia e hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos oculares		Hiperemia ocular, malestar ocular, prurito ocular
Trastornos cardiacos		Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión, sofocos, enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Edema faríngeo, hinchazón faríngea, opresión en la garganta, sibilancias, irritación de laringe, disnea, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, vómito	Diarrea, dolor abdominal superior, molestias abdominales, dolor gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares		Dolor hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Angioedema, erupción fija, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción morbiliforme, pápula, mácula, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia	Dolor, escalofríos, dolor en el lugar del catéter, reacción relacionada con el lugar del catéter, prurito en el lugar del catéter, hinchazón en el lugar del catéter, fatiga, astenia
Investigaciones	Aumento de la proteína C reactiva	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la ferritina sérica, Proteína C reactiva anormal, aumento de la temperatura corporal

Reacciones asociadas a la infusión (RAIs), incluidas reacciones de hipersensibilidad/ anafilácticas.

Se notificaron RAIs en 22 de 40 (55%) pacientes adultos y 13 de 20 (65%) pacientes pediátricos. Los síntomas de RAIs notificados en al menos 3 pacientes adultos ($\geq 7,5\%$) fueron cefalea (22,5%), náuseas (15%), urticaria (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), pirexia (10%), prurito (7,5%), vómito (7,5%) y dolor abdominal (7,5%). Los síntomas de RAIs notificados en al menos dos pacientes pediátricos fueron ($\geq 10\%$): pirexia (40%), urticaria (35%), vómito (30%), cefalea (20%), náuseas (20%) y erupción cutánea (15%). Las RAIs se produjeron típicamente entre el tiempo de infusión y las 24 horas después del final de la infusión. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves o moderadas.

Las RAIs relacionadas con la hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, se produjeron en 16 (26,7%) pacientes, 7 (17,5%) adultos y 9 (45%) pediátricos en estudios clínicos. Los síntomas de las RAIs relacionados con hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia fueron urticaria (20%), prurito (6,7%), eritema (6,7%) y erupción cutánea (5%).

Un paciente pediátrico en los estudios clínicos incurrió en una reacción anafiláctica grave. También, de forma independiente al programa de estudios clínicos, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme® experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa.

En 2 pacientes adultos y en 3 pacientes pediátricos, los síntomas de RAIs se asociaron a cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej. proteína C reactiva, ferritina) indicativos de reacción de fase aguda según lo notificado por el investigador. Todos los eventos se pueden gestionar como otras RAIs.

Elevaciones de las transaminasas

Se produjeron elevaciones transitorias de las transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la infusión en algunos pacientes tratados con Xenpozyme® durante la fase de escalonamiento de dosis en los estudios clínicos. Estas elevaciones por lo general regresaron a los niveles de transaminasas previos a la infusión para la siguiente infusión programada.

En general, tras 52 semanas de tratamiento con Xenpozyme®, la media de ALT disminuyó un 45,9% y la media de AST disminuyó un 40,2%, en comparación con los niveles basales. En los pacientes adultos, todos los 16 pacientes con una ALT basal elevada tuvieron una ALT dentro del rango normal y 10 de 12 pacientes adultos con una AST basal elevada tuvieron una AST dentro del rango normal.

Excepto por una mayor incidencia de RAIs relacionadas con hipersensibilidad en pacientes pediátricos en comparación con los adultos, el perfil de seguridad de Xenpozyme® en pacientes pediátricos y adultos fue similar.

Uso a largo plazo

En general, el patrón de eventos adversos observado en pacientes adultos y pediátricos quienes participaron en las respectivas fases de extensión del estudio clínico fue consistente con el observado durante los estudios anteriores.

9.2 POST-COMERCIALIZACIÓN

NA

9.3 INMUNOGENICIDAD

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad a Xenpozyme®.

La inmunogenicidad se evaluó en pacientes adultos de 3 estudios clínicos (DFI13412, DFI12712/ASCEND y LTS13632) y en pacientes pediátricos de 2 estudios clínicos (DFI13803/ASCEND-Peds, y LTS13632).

En pacientes adultos, 16 de 40 (40%) tratados con Xenpozyme® desarrollaron anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento (AAF). La media del tiempo hasta la seroconversión desde la primera infusión de Xenpozyme® fue de aproximadamente 33 semanas. Todos los pacientes adultos, excepto dos (respuesta intermedia con títulos de AAF de 800 y 3200), tuvieron una respuesta de AAF baja (≤ 400) con una media de títulos máximos de IgG de 75. Cuatro de estos 16 pacientes adultos tenían anticuerpos neutralizantes (NAb) que inhibían la actividad de la olipudasa alfa, pero sólo un paciente tuvo NAb en más de un momento. Ninguno de los pacientes desarrolló NAb que inhibieran la captación celular de la olipudasa alfa.

Trece de 20 (65%) pacientes pediátricos tratados con Xenpozyme® desarrollaron AAF emergentes del tratamiento. La media de tiempo hasta la seroconversión desde la primera infusión de Xenpozyme® fue de 10 semanas. La mayoría (9 de 12) de los pacientes pediátricos con una respuesta inducida por el tratamiento tuvieron una respuesta baja de AAF con una media de títulos máximos de AAF de 200 y 3 pacientes tuvieron una respuesta intermedia con títulos máximos de AAF entre 800 y 1600. Un paciente tuvo una respuesta de AAF potenciada por el tratamiento. Cinco de los 13 pacientes pediátricos desarrollaron NAb que inhibió la actividad de la olipudasa alfa, pero sólo dos pacientes tuvieron NAb en más de un momento. Ninguno de los pacientes desarrolló NAb que inhibiera la absorción celular de olipudasa alfa. Un paciente pediátrico experimentó una reacción anafiláctica y desarrolló AAF IgE, e AAF IgE con un título máximo de 1600.

Se puede considerar la realización de pruebas de IgE AAF en pacientes que experimentaron una reacción de hipersensibilidad grave a la olipudasa alfa (ver sección 5.1).

No se observó ningún efecto de la AAF sobre la farmacocinética y la eficacia de Xenpozyme® en poblaciones adultas y pediátricas. Hubo un mayor porcentaje de pacientes con RAIs emergentes al tratamiento (incluyendo reacciones de hipersensibilidad) en pacientes que desarrollaron AAF emergente al tratamiento versus aquellos que no lo hicieron (75,9% versus 41,9%). Las RAIs fueron manejables y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

10 SOBREDOSIS

10.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

No se ha notificado ninguna sobredosis de olipudasa alfa en estudios clínicos. Utilizando un régimen de escalonamiento de dosis, se han administrado dosis intravenosas de Xenpozyme® de hasta 3 mg/kg en estudios clínicos.

10.2 MANEJO

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Xenpozyme®. Para el manejo de eventos adversos relacionadas con la sobredosis de Xenpozyme®, ver secciones 5 y 9.

11 INTERFERENCIAS CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y DE DIAGNÓSTICO

Ninguna específica

12 ABUSO Y DEPENDENCIA

Xenpozyme® no atraviesa la barrera hematoencefálica en modelos de animales, por lo que no se prevén efectos de abuso o dependencia.

13 FARMACOLOGÍA

13.1 MECANISMO DE ACCIÓN

La deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) es una enfermedad de depósito lisosomal rara y potencialmente mortal que resulta de una actividad reducida de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM), causada por variantes patogénicas en el gen de la esfingomielina fosfodiesterasa 1 (SMPD1). El espectro fenotípico va desde la forma neurovisceral infantil grave (ASMD tipo A, históricamente conocida como enfermedad de Niemann-Pick tipo A) hasta la forma visceral crónica (ASMD tipo B, enfermedad de Niemann-Pick tipo B), con una presentación fenotípica neurovisceral intermedia o crónica también descrita (ASMD tipo A/B, enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B).

La ASM cataliza la hidrólisis del SM a ceramida y fosfocolina. La deficiencia enzimática provoca una acumulación intracelular de SM (así como de colesterol y otros lípidos de la membrana celular) en órganos como el bazo, el hígado, la médula ósea, los pulmones, los ganglios linfáticos y el cerebro.

La olipudasa alfa (esfingomielinasa ácida humana recombinante) proporciona una fuente exógena de ASM que reduce la acumulación de SM en los órganos de los pacientes con ASMD.

No se espera que Xenpozyme® atraviese la barrera hematoencefálica o module las manifestaciones del SNC de la enfermedad.

13.2 FARMACODINÁMICA

La ceramida y la liso-esfingomielina (una forma desacilada del SM) se utilizaron para evaluar la actividad farmacodinámica de Xenpozyme® en pacientes con ASMD.

Tras la administración repetida de Xenpozyme® en pacientes adultos y pediátricos, los niveles plasmáticos de ceramida mostraron un aumento transitorio después de cada dosis (post-infusión),

con una disminución gradual de los niveles plasmáticos durante el período de tratamiento. En el estudio DFI12712/ASCEND, el cambio porcentual medio por mínimos cuadrados (LS) desde el inicio hasta la semana 52 (Error Estándar, SE) en el nivel de ceramida plasmática antes de la infusión fue del -36,4% (5,3) en el grupo de tratamiento Xenpozyme® en comparación con el -0,2% (5,6) en el grupo de placebo. En pacientes pediátricos, el nivel medio de ceramida plasmática antes de la infusión se redujo en un 57% (SE: 5,1) en comparación con el nivel inicial tras 52 semanas de tratamiento.

La liso-esfingomielina está sustancialmente elevada en el plasma de los pacientes adultos y pediátricos con ASMD. Tras la administración repetida de Xenpozyme®, los niveles de liso-esfingomielina en plasma disminuyeron significativamente, lo que refleja la reducción del contenido de esfingomielina en el tejido. En el estudio DFI12712/ASCEND, el cambio porcentual medio por LS desde el inicio hasta la semana 52 (SE) en el nivel de liso-esfingomielina plasmática antes de la infusión fue de -77,7% (3,9) en el grupo de tratamiento Xenpozyme® en comparación con -5% (4,2) en el grupo de placebo. En pacientes pediátricos, el nivel medio de liso-esfingomielina en plasma antes de la infusión se redujo en un 87,2% (SE: 1,3) en comparación con el nivel inicial tras 52 semanas de tratamiento.

En pacientes adultos, el contenido de esfingomielina en el hígado, evaluado por histopatología, disminuyó en un 92% (SE: 8,1) desde el inicio hasta la semana 52 en el grupo de tratamiento Xenpozyme® (comparado con +10,3% (SE: 7,8) en el grupo de placebo).

13.3 FARMACOCINÉTICA

Se evaluó la farmacocinética (FC) de olipudasa alfa en 49 pacientes adultos de todos los estudios clínicos, que recibieron administraciones únicas o múltiples.

La olipudasa alfa mostró una farmacocinética lineal sobre el rango de dosis de 0,03 a 3 mg/kg. Tras un régimen de escalonamiento de dosis desde 0,1 mg/kg hasta la dosis de mantenimiento de 3 mg/kg administrado una vez cada 2 semanas, hubo una acumulación mínima en los niveles plasmáticos de olipudasa alfa. A la dosis de 3 mg/kg administrado una vez cada 2 semanas, la media (coeficiente de variación porcentual, CV%) para la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración-tiempo a lo largo de un intervalo de dosificación ($AUC_{0-\tau}$) en estado estable fueron 30,2 µg/mL (17%) y 607 µg.h/mL (20%), respectivamente.

Absorción

No hay absorción ya que Xenpozyme® se administra por vía intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución medio estimado (CV%) de olipudasa alfa es de 13,1 L (18%).

Metabolismo

La olipudasa alfa es una enzima humana recombinante y se espera que se elimine por degradación proteolítica en pequeños péptidos y aminoácidos.

Eliminación

El aclaramiento medio (CV%) de olipudasa alfa es de 0,331 L/h (22%). La vida media terminal ($t_{1/2}$) osciló entre 31,9 y 37,6 horas.

Poblaciones especiales

Genero

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olipudasa alfa con base en el género.

Raza

Existe información limitada sobre la farmacocinética de olipudasa alfa en grupos étnicos no caucásicos.

Adultos mayores (≥ 65 años)

Existe información limitada sobre la farmacocinética de olipudasa alfa en pacientes adultos mayores (sólo 2 pacientes de entre 65 y 75 años fueron incluidos en los estudios clínicos con Xenpozyme®)

Pediátrico

La farmacocinética de olipudasa alfa se evaluó en 20 pacientes pediátricos, incluyendo 4 pacientes adolescentes, 9 pacientes niños y 7 pacientes niños/infantes (Tabla 6). Las exposiciones a olipudasa alfa fueron menores en los pacientes pediátricos en comparación con aquellas de los pacientes adultos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes.

Tabla 6 - Media (CV%) de los parámetros FC de olipudasa alfa tras la administración de 3 mg/kg cada 2 semanas en pacientes adolescentes, niños y niños/infantes con ASMD

Rango de edad	Edad (años)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg.h/mL)
Adolescente (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Niño (n=9)	6, <12	24 (10)	450 (15)
Niño/Infante (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Las estadísticas descriptivas representan las estimaciones a posteriori de las exposiciones en estado estacionario mediante el análisis FC poblacional.

AUC_{0-τ}: área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo durante un intervalo de dosificación; C_{máx}: concentración plasmática máxima; n: número total de pacientes.

Trastorno hepático

La olipudasa alfa es una proteína recombinante y se prevé que se elimine por degradación proteolítica. Por lo tanto, no se prevé que el deterioro de la función hepática afecte a la farmacocinética de olipudasa alfa.

Trastorno renal

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olipudasa alfa en pacientes con trastorno renal leve. El impacto del trastorno renal de moderado a grave en la farmacocinética de olipudasa alfa no se conoce. No se espera que olipudasa alfa se elimine por excreción renal. Por lo tanto, el deterioro renal no debería afectar a la farmacocinética de olipudasa alfa.

14 EFICACIA CLÍNICA / ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Xenpozyme® se ha evaluado en 3 estudios clínicos (el estudio DFI12712/ASCEND en pacientes adultos, el estudio DFI13803/ASCEND-Peds en pacientes pediátricos y el estudio de

extensión LTS13632 en pacientes adultos y pediátricos) en los que participaron un total de 61 pacientes con ASMD.

Estudio clínico en pacientes adultos:

El estudio ASCEND es un estudio de fase II/III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis repetidas en pacientes adultos con ASMD (diagnóstico clínico consistente con ASMD tipo A/B y B). Un total de 36 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Xenpozyme® o placebo. El tratamiento se administró en ambos grupos en infusión intravenosa una vez cada dos semanas. Los pacientes que recibieron Xenpozyme® fueron titulados desde 0,1 mg/kg hasta una dosis objetivo de 3 mg/kg. El estudio se dividió en 2 periodos consecutivos: un periodo de análisis principal (PAP) aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, que duró hasta la semana 52, seguido de un periodo de tratamiento de extensión (PTE) de hasta 4 años. Los pacientes aleatorizados al brazo de placebo en el PAP pasaron al tratamiento activo en el PTE para alcanzar la dosis objetivo de 3 mg/kg, mientras que los pacientes del brazo original Xenpozyme® continuaron el tratamiento. La mayor duración del estudio por paciente fue de hasta 5 años y 3 meses.

Los pacientes enrolados en el estudio tenían una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco) $\leq 70\%$ del valor normal predicho, un volumen de bazo ≥ 6 múltiplos de lo normal (MN) medido por resonancia magnética (RM) y puntuaciones ≥ 5 en la puntuación relacionada con la esplenomegalia (SRS). En general, las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 30 años (rango: 18-66). Se incluyeron en cada grupo dos pacientes (11,1%) con insuficiencia renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq \text{aclaramiento de creatinina} < 90 \text{ mL/min}$). No hubo pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Este estudio incluyó 2 criterios de valoración de la eficacia primarios distintos: el cambio porcentual en el DLco (en % predicho de la normal) y el volumen del bazo (en MN), medido por RM, desde el inicio hasta la semana 52.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron el cambio porcentual en el volumen hepático (en MN) y el recuento de plaquetas desde el inicio hasta la semana 52.

Se observaron mejoras en el cambio porcentual medio del % predicho de DLco ($p=0,0004$) y en el volumen del bazo ($p<0,0001$), así como en el volumen medio del hígado ($p<0,0001$) y en el recuento de plaquetas ($p=0,0185$) en el grupo de Xenpozyme® en comparación con el grupo de placebo durante el periodo de análisis primario de 52 semanas (ver Tabla 7, Figura 1 y Figura 2). Se observó una mejora significativa en el cambio porcentual medio del % predicho de DLco, el volumen del bazo, el volumen del hígado y el recuento de plaquetas en la semana 26 de tratamiento, la primera evaluación final posterior a la dosis.

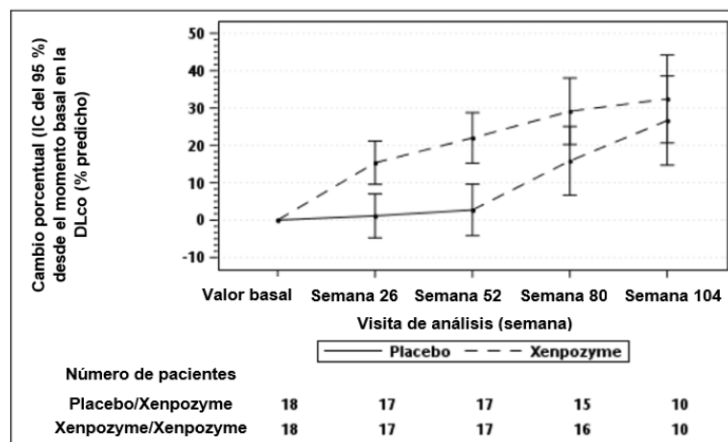
Tabla 7 - Valores medios (DE) para los criterios de valoración de la eficacia desde el inicio y cambio porcentual medio (SE) por mínimos cuadrados (MC) desde el inicio hasta la semana 52

	Placebo (n=18)	Xenpozyme® (n=18)	Diferencia [95% IC]	Valor p*
Criterios de valoración primarios				
Media del % de DLco predicho en la línea basal	48,45 (10,77)	49,44 (10,99)	NA	NA

Porcentaje de cambio en el % de DLco predicho desde la línea basal hasta la semana 52	2,96 (3,38)	21,97 (3,34)	19,01 (4,76) [9,32, 28,70]	0,0004
Volumen medio del bazo (MN) en el momento basal	11,21 (3,84)	11,70 (4,92)	NA	NA
Porcentaje de cambio en el volumen del bazo desde el inicio hasta la semana 52	0,48 (2,50)	-39,45 (2,43)	-39,93 (3,50) [-47,05, - 32,80]	<0,0001
Criterios de valoración secundarios				
Volumen hepático medio (MN) en el momento basal	1,62 (0,50)	1,44 (0,32)	NA	NA
Porcentaje de cambio en el volumen hepático desde el inicio hasta la semana 52	-1,47 (2,54)	-28,06 (2,49)	-26,60 (3,59) [-33,91, - 19,28]	<0,0001
Recuento medio de plaquetas (10 ⁹ /L) en el momento basal	115,58 (36,27)	107,18 (26,93)	NA	NA
Cambio porcentual en el Recuento de Plaquetas desde el inicio hasta la semana 52	2,49 (4,19)	16,82 (3,96)	+14,33 (5,78) [2,56, 26,10]	0,0185

*Estadísticamente significativo tras el ajuste de multiplicidad

Figura 1: Gráfico de las medias de MC (IC del 95 %) del cambio porcentual en el DLco (% predicho) desde el momento basal hasta la semana 104 - población mITT (intención de tratar)

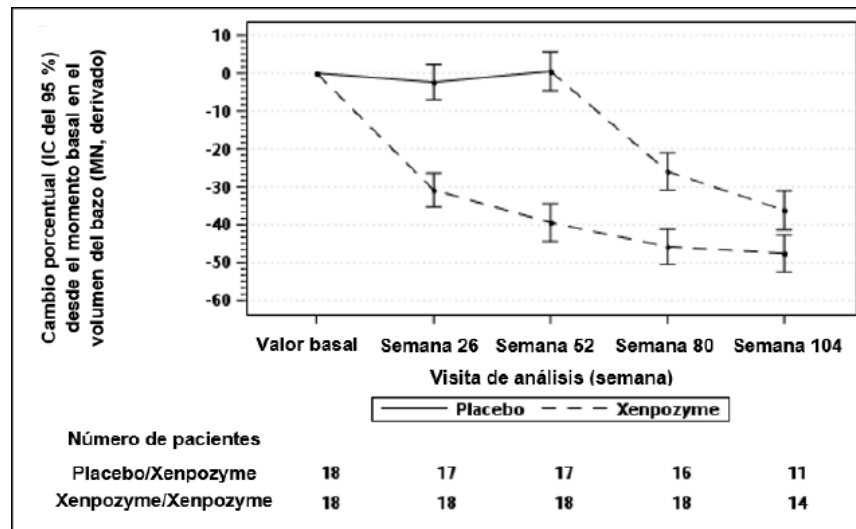


Las barras verticales representan los IC del 95 % para las medias de MC.

Las medias de MC y los IC del 95 % se basan en un modelo mixto para el enfoque de medidas repetidas, utilizando datos hasta la semana 104.

Los pacientes del grupo placebo/Xenpozyme® recibieron placebo hasta la semana 52 y cambiaron a Xenpozyme® a partir de entonces.

Figura 2: Gráfico de las medias de MC (IC del 95 %) del cambio porcentual en el volumen del bazo (MN) desde el inicio hasta la semana 104 - población mITT



Las barras verticales representan los IC del 95 % para las medias de MC.

Las medias de MC y los IC del 95 % se basan en un modelo mixto para el enfoque de medidas repetidas, utilizando datos hasta la semana 104.

Los pacientes del grupo placebo/Xenpozyme® recibieron placebo hasta la semana 52 y cambiaron a Xenpozyme® a partir de entonces.

Diecisiete de 18 pacientes que recibían previamente placebo y 18 de 18 pacientes tratados previamente con Xenpozyme® durante 52 semanas (PAP) iniciaron o continuaron el tratamiento con Xenpozyme®, respectivamente, hasta 4 años. En la semana 104, los pacientes inicialmente aleatorizados a placebo habían recibido Xenpozyme® durante 52 semanas y demostraron los siguientes cambios en los parámetros clínicos con respecto al momento basal (antes de la primera administración de Xenpozyme®): aumento porcentual medio (SE) del % predicho de DLco fue del 28,04% (6,16) (véase la figura 1); la media (SE) de la reducción porcentual del volumen del bazo (MN) fue del 35,93% (2,99) (véase la figura 2); la media (SE) de la reducción porcentual del volumen del hígado (MN) fue del 30,66 (2,45), la media (SE) del aumento porcentual del recuento de plaquetas fue del 21,73 (6,43).

Los pacientes del grupo Xenpozyme® anterior demostraron una mejora sostenida desde el inicio hasta la Semana 104 en los siguientes parámetros: el aumento porcentual medio (SE) del % predicho de DLco fue de 28,49 (6,16) (véase la figura 1); la reducción porcentual media (SE) del volumen del bazo (MN) fue de 46,95 (2,65) (véase la figura 2); la reducción porcentual media (SE) del volumen del hígado (MN) fue de 33,42 (2,16); el aumento porcentual medio (SE) del recuento de plaquetas fue de 24,94 (6,91).

Estudio Clínico en pacientes pediátricos:

El estudio ASCEND-Peds (estudio clínico de fase 1/2) es un estudio multicéntrico, abierto y de dosis repetidas para evaluar la seguridad y tolerabilidad de Xenpozyme® administrado durante 64 semanas en pacientes pediátricos de edad <18 años con ASMD (diagnóstico clínico consistente con ASMD tipo B y A/B). Además, se evaluaron los criterios de valoración exploratorios de la eficacia relacionados con organomegalia, función pulmonar y hepática, y el crecimiento lineal en la semana 52.

Un total de 20 pacientes (4 adolescentes de 12 a <18 años, 9 niños de 6 a <12 años y 7 lactantes/niños <6 años) fueron titulados con Xenpozyme® mediante un régimen de escalonamiento de dosis desde 0,03 mg/kg hasta una dosis objetivo de 3 mg/kg. El tratamiento se administró en infusión intravenosa una vez cada 2 semanas durante un máximo de 64 semanas.

Los pacientes enrolados en el estudio tenían un volumen de bazo ≥ 5 MN medido por RM. Los pacientes se distribuyeron en todas las cohortes de edad, de 1,5 a 17,5 años, con ambos sexos igualmente representados.

El tratamiento con Xenpozyme® dio lugar a mejoras en el cambio porcentual medio del % predicho de DLco, los volúmenes de bazo e hígado, los recuentos de plaquetas y la progresión del crecimiento lineal (medido por las puntuaciones Z de estatura) en la semana 52 en comparación con los valores basales (véase la tabla 8).

Tabla 8: Cambio porcentual medio (EE) o cambio (DE) de MC desde el inicio hasta la semana 52 (toda la cohorte de edad)

	Valor basal (n=20)	Semana 52 (n=20)
Media del % predicho de DLco (DE)	54,79 (14,23)	71,66 (14,80)
Cambio porcentual en el % predicho de DLco*		32,94 (8,27)
IC del 95%		13,37, 52,50
Valor p ^a		0,0053
Volumen medio del bazo (MN) (DE)	18,98 (8,77)	9,27 (3,89)
Cambio porcentual en el Volumen del Bazo (en MN)		-49,21 (1,99)
IC del 95%		-53,39, -45,04
Valor p ^a		<,0001
Volumen medio hepático (MN) (DE)	2,65 (0,74)	1,53 (0,32)
Porcentaje de cambio en el Volumen hepático (en MN)		-40,56 (1,67)
IC del 95%		-44,07, -37,05
Valor p ^a		<,0001
Recuento medio de plaquetas (10 ⁹ /L) (DE)	137,74 (62,32)	173,61 (60,46)
Porcentaje de cambio en el Recuento de Plaquetas		34,03 (7,63)
IC del 95%		17,94, 50,13
Valor p ^a		0,0003
Media de las puntuaciones Z de estatura (DE)	-2,14 (0,84)	-1,64 (0,78)
Cambios en las puntuaciones Z de estatura		0,56 (0,385)
IC del 95%		(0,377, 0,733)
Valor p ^a		<0,0001

* Se evaluó la DLco en 9 pacientes pediátricos de edad ≥ 5 años que pudieron hacer la prueba

^a: Valor p nominal

Los efectos del Xenpozyme® sobre los volúmenes del bazo y del hígado, y las puntuaciones z de talla fueron similares en todas las cohortes de edad pediátrica incluidas en el estudio.

Aunque se emplearon diseños de estudios diferentes, los resultados de eficacia en las poblaciones adulta y pediátrica fueron consistentes.

Estudio de extensión en pacientes adultos y pediátricos:

Los pacientes que participaron en los estudios DFI13412 (estudio abierto de dosis ascendente en pacientes adultos con ASMD) o DFI13803/ASCEND-Peds continuaron el tratamiento en un estudio de extensión abierto (LTS13632). Cinco pacientes adultos del estudio DFI13412 y 20 pacientes pediátricos del estudio DFI13803/ASCEND-Peds recibieron Xenpozyme® a razón de 3 mg/kg una vez cada 2 semanas por infusión intravenosa hasta >7 años y >5 años en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente.

En los pacientes adultos y pediátricos se observaron mejoras sostenidas en el % predicho de DLco, en el volumen del bazo y del hígado y en el recuento de plaquetas, en comparación con los valores basales, a lo largo del estudio. Además, los pacientes pediátricos (de todas las cohortes de edad) mostraron una mejora continua en la puntuación Z de talla y una mejora en la edad ósea (mediante carpograma) en el Mes 48, lo que indica que la edad ósea se estaba acercando a la edad cronológica.

15 DATOS NO CLÍNICOS DE SEGURIDAD

15.1 TOXICIDAD DE DOSIS ÚNICA

En ratones, ratas, perros y monos, una única administración intravenosa de olipudasa alfa fue bien tolerada hasta 12, 30, 30 y 30 mg/kg (las dosis más altas probadas en cada estudio), respectivamente.

En ratones knockout de la esfingomielinasa ácida (ASMKO) (un modelo de enfermedad para la ASMD), las dosis únicas de olipudasa alfa provocaron la mortalidad en dosis ≥ 10 mg/kg administrados como inyección intravenosa en bolo. Las observaciones (letargo, frialdad al tacto y ausencia de movimientos voluntarios), combinadas con hemorragia suprarrenal, sugirieron que el shock por hipotensión podría ser la causa de muerte. Estos hallazgos iban acompañados de elevaciones de ceramida, esfingosina y esfingosina 1-fosfato en el suero, catabolitos de la esfingomielina acumulada, así como elevaciones de las concentraciones séricas de mediadores inflamatorios, como citoquinas y proteínas de fase aguda. Se observaron hallazgos microscópicos relacionados con la dosis, consistentes en áreas focales de necrosis y apoptosis en el hígado y las glándulas suprarrenales, y hemorragia en las glándulas suprarrenales.

La ausencia de resultados adversos en ratones BALB/c, C57BL/6, ratas, perros y monos a dosis comparables de olipudasa alfa sugiere que la toxicidad relacionada con la dosis observada en los ratones ASMKO puede deberse a la tasa y cantidad de degradación del sustrato.

15.2 TOXICIDAD POR DOSIS REPETIDAS

Se realizaron estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratones ASMKO, ratas Sprague-Dawley y en monos Cynomolgus.

Aunque se observó mortalidad en ratones ASMKO tras una dosis única ≥ 10 mg/kg administrada como inyección intravenosa en bolo (véase la sección 15.5), los estudios de dosis repetidas en ratones ASMKO muestran que la administración de olipudasa alfa mediante un régimen de escalonamiento de dosis, 3 mg/kg administrados por vía intravenosa cada dos días, seguido de una

dosis única intravenosa de 20 mg/kg 3 días después, no dio lugar a mortalidad relacionada con el compuesto y redujo la gravedad de otros hallazgos de toxicidad. Cuando se administró olipudasa alfa cada 2 semanas, el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) en ratones ASMKO fue de 3 mg/kg; sin embargo, cuando se empleó un régimen de escalonamiento de dosis de olipudasa alfa antes de la dosificación cada 2 semanas, el NOAEL para olipudasa alfa fue ≥ 30 mg/kg.

La administración quincenal por vía intravenosa de olipudasa alfa a ratas Sprague Dawley (inyección en bolo) y monos Cynomolgus (infusión de 30 minutos) durante 26 semanas no produjo efectos adversos relacionados con el compuesto a dosis de hasta 30 mg/kg/administración. Se consideró que el NOAEL era de 30 mg/kg/administración, lo que correspondía a una exposición de 2,3 a 3,9 veces superior a la de los pacientes con dosis terapéuticas.

La evaluación de la tolerabilidad local se incorporó al estudio toxicológico de dosis repetidas en monos Cynomolgus mediante la evaluación macroscópica y microscópica de los sitios de infusión IV. No se observaron hallazgos relacionados con la administración de olipudasa alfa.

15.3 GENOTOXICIDAD

No se han realizado estudios para evaluar la genotoxicidad de la olipudasa alfa.

15.4 CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad de olipudasa alfa.

15.5 TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DE DESARROLLO

Un estudio combinado de fertilidad de machos y hembras realizado en ratones CD-1 a dosis de 0; 3,16; 10 y 30 mg/kg mediante una administración IV en bolo no mostró efectos sobre el apareamiento y la fertilidad de los ratones macho o hembra ni sobre los parámetros de gestación temprana de los ratones hembra. La mortalidad que se produjo en todos los grupos de olipudasa alfa, se consideró debida a la hipersensibilidad por la administración de olipudasa alfa. Los NOAEL reproductivos de machos y hembras fueron de 30 mg/kg/dosis.

La administración intravenosa de olipudasa alfa a ratones CD-1 embarazados una vez al día desde los días de Gestación (DG) 6 a 15 en dosis de 3, 10 o 30 mg/kg/día dio lugar a efectos maternos limitados a una mayor incidencia de disminución de la actividad a ≥ 3 mg/kg/día. Se observó exencefalia en 1 camada en cada uno de los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg (2 y 3 fetos, respectivamente). La incidencia fue ligeramente superior a los datos históricos de control. El aumento de la incidencia de exencefalia se observó en ratones embarazados a niveles de exposición inferiores a la exposición humana a la dosis terapéutica de mantenimiento y a la frecuencia recomendadas. A partir de estos datos, el NOAEL de desarrollo para la olipudasa alfa es de 3 mg/kg/día (AUC_{0-24} 83,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) correspondiente a una exposición 0,14 veces superior a la dosis terapéutica. Se desconoce la relevancia de esta observación para los seres humanos.

La infusión intravenosa (10 minutos) de olipudasa alfa a conejas NZW embarazadas, una vez al día desde la sexta a la decimonovena semana, en dosis de 0, 3, 10 o 30 mg/kg/día, no produjo efectos maternos relacionados con la olipudasa alfa en ninguna de las dosis. No hubo efectos relacionados con la olipudasa alfa en la supervivencia del embrión-feto o en el peso corporal del feto, y no hubo anomalías externas, viscerales o esqueléticas del feto relacionadas con la olipudasa alfa en ninguna dosis. Por lo tanto, el NOAEL de desarrollo fue de 30 mg/kg/día (AUC_{0-24} de 6350 $\cdot\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$) correspondiente a 10,5 veces la exposición a la dosis terapéutica.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y postnatal, la administración intravenosa de olipudasa alfa a ratones CD-1 embarazados en dosis de 0; 3,16; 10 o 30 mg/kg una vez cada dos días desde el DG6 hasta el día 19 o 20 postparto no indujo ningún efecto en la función reproductiva de la madre (F1). No hubo mortalidad relacionada con olipudasa alfa. La mortalidad observada se consideró debida a la hipersensibilidad de la administración de olipudasa alfa en función del momento de la muerte tras la administración de la dosis, y en conjunto con las observaciones clínicas adversas. No hubo diferencias toxicológicamente significativas en ninguno de los parámetros de desarrollo y reproducción evaluados en las crías macho y hembra de la generación F1. El NOAEL materno y el NOAEL para la reproducción en las madres y para la viabilidad y el crecimiento en la descendencia fueron de 30 mg/kg/dosis.

En los ratones a los que se les administró 3 mg/kg de olipudasa alfa el día 7 después del parto, se detectó olipudasa alfa en la leche 2 días después de la administración.

15.6 OTROS ESTUDIOS DE TOXICIDAD

Farmacología de Seguridad

En perros Beagle y monos *Cynomolgus*, la administración única intravenosa de olipudasa alfa en dosis de hasta 30 mg/kg no indujo efectos adversos en las funciones cardiovascular y respiratoria. En los ratones ASMKO, se observó una reducción dependiente de la dosis de la frecuencia cardíaca, acompañada de una disminución de la actividad motora y seguida de un lento descenso de la presión arterial, tras una única administración intravenosa de 3, 10 y 20 mg/kg. Tras dos dosis de olipudasa alfa de 3 y 10 mg/kg a ratones ASMKO, se observó un ligero descenso de la frecuencia cardíaca tras la segunda administración.

16 INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, Xenpozyme® no debe mezclarse con otros medicamentos.

17 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

17.1 PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C

17.2 VIDA ÚTIL

VIAL NO ABIERTO: La vida útil es de 36 meses.

Después de reconstituido el producto y diluida la solución:

El producto reconstituido y las soluciones diluidas de XENPOZYME® deben utilizarse de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no es posible su uso inmediato, el producto reconstituido y las soluciones diluidas se pueden almacenar hasta por 24 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C. Después de este tiempo el producto reconstituido que no haya sido usado debe desecharse y, las soluciones diluidas deben administrarse de inmediato al paciente, dentro del tiempo estimado para la infusión máximo de 4 horas; superado este tiempo, el producto debe desecharse.

18 PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

Xenpozyme® debe ser reconstituido, diluido y administrado bajo la supervisión de un profesional de

la salud. Las infusiones deben administrarse de forma escalonada, preferiblemente mediante bomba de infusión.

Preparación de la solución dosificadora

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyecciones, y diluir con solución salina inyectable (0,9%) y, a continuación, administrar mediante infusión intravenosa.

Los pasos de reconstitución y dilución se deben completar en condiciones asépticas. Los dispositivos de filtrado no se deben utilizar en ningún momento durante la preparación de la solución para infusión. Evitar la formación de espuma durante los pasos de reconstitución y dilución.

- a) Determinar el número de viales que se deben reconstituir en función del peso individual del paciente y la dosis prescrita
 $\text{Peso del paciente (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{dosis del paciente (en mg)}$
Cuando se usan viales de 20 mg, la dosis del paciente (en mg) dividida entre 20 mg/vial = número de viales a reconstituir. Si el número de viales incluye una fracción, redondear hasta el siguiente número entero.
- b) Remover el número necesario de viales de la nevera y esperar durante aproximadamente 20 a 30 minutos para permitir que alcancen la temperatura ambiente.
- c) Reconstituir cada vial inyectando :
-1.1mL de agua estéril para inyección USP en el vial de 4 mg
-5,1 ml de agua estéril para Inyección USP en el vial de 20 mg utilizando una técnica de adición lenta por goteo en la pared interior del vial
- d) Inclinar y girar cada vial suavemente. Cada vial debe dar lugar a una solución transparente e incolora de 4 mg/mL.
- e) Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en los viales para comprobar si presenta partículas o decoloración. La solución de Xenpozyme® debe ser transparente e incolora. No se debe utilizar ningún vial que muestre partículas opacas o decoloración.
- f) Para los volúmenes reales de infusión basados en el peso corporal (ver Tabla 9)
 - Prepare una solución de infusión a 0,1 mg/mL añadiendo 0,25 mL (1 mg) de la solución reconstituida preparada en el paso c) y 9,75 mL de solución salina para inyección al 0,9% en una jeringa vacía de 10 mL.
 - Calcule el volumen (mL) necesario para obtener la dosis del paciente (mg).
Ejemplo: $0.3 \text{ mg} \div 0.1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$
 - Transfiera el volumen requerido de solución de infusión de 0,1 mg/mL a una jeringa estéril vacía del tamaño más adecuado para contener el volumen de infusión.
- g) Para volúmenes fijos de infusión (véase la Tabla 9 para el volumen total de infusión recomendado en función de la edad y/o el peso de los pacientes):

- Extraer el volumen de solución reconstituida, correspondiente a la dosis prescrita, del número apropiado de viales y diluir con solución salina 9 mg/mL (0,9%), en una jeringa o bolsa de infusión según el volumen de infusión (consulte la Tabla 9 para conocer el volumen total de infusión recomendado en función de la edad y/o el peso de los pacientes).

Tabla 9: Volúmenes de la Administración

	Pacientes pediátricos (<18 años)			Pacientes adultos (≥18 años)
	Peso corporal ≥3 kg a <10 kg	Peso corporal ≥10 kg a <20 kg	Peso corporal ≥20 kg	
Dosis (mg/kg)	Volumen total de infusión			
0,03	El volumen actual variará en función del peso corporal	El volumen actual variará en función del peso corporal	5 mL	NA
0,1	El volumen actual variará en función del peso corporal	5 mL	10 mL	20 mL
0,3	5 mL	10 mL	20 mL	100 mL
0,6	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL
1	20 mL	50 mL	100 mL	100 mL
2	50 mL	75 mL	200 mL	100 mL
3	50 mL	100 mL	250 mL	100 mL

- Instrucciones de dilución para 5 mL ≤ volumen total ≤ 20 mL utilizando una jeringa:
 - Retirar la jeringa vacía de 5 mL, 10 mL o 20 mL hasta la marca del volumen final requerido según la tabla 9 para que esté llena de aire hasta el volumen deseado.
 - Inserte la aguja de la jeringa que contiene la solución reconstituida del paso c) en la punta de la jeringa vacía de 5 mL, 10 mL o 20 mL e inyecte el volumen lentamente en la pared interior de la jeringa.
 - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución de salina 9 mg/mL (0,9%) para obtener el volumen total de infusión requerido (evitar la formación de espuma dentro de la jeringa).
- Instrucciones de dilución para un volumen total ≥ 50 mL utilizando una bolsa para infusión:
 - Bolsa para infusión vacía:
 - En la bolsa para infusión estéril de tamaño adecuado, inyectar lentamente la solución reconstituida del paso c)
 - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución salina de 9 mg/mL (0,9%) para obtener el volumen total de infusión requerido (evitar la formación de espuma dentro de la bolsa)
 - Bolsa para infusión precargada:

- De la bolsa para infusión de tamaño adecuado precargada con solución salina de 9 mg/mL (0,9%), extraiga el volumen de solución salina normal equivalente al volumen de la solución reconstituida (volumen en la jeringa preparada en el paso f) para obtener un volumen final como se especifica en la Tabla 9.
 - Añadir lentamente la solución extraída en el paso f) en la bolsa para infusión (evite la formación de espuma dentro de la bolsa).
- h) Invierta suavemente la jeringa o la bolsa para infusión para mezclar. No agitar. Dado que se trata de una solución proteica, ocasionalmente se produce una ligera floculación (descrita como finas fibras translúcidas) tras la dilución. La solución diluida debe filtrarse a través de un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas en línea durante la administración.
- i) Una vez completada la infusión, la línea de infusión debe ser lavada con solución salina de 9 mg/mL (0,9%) utilizando la misma velocidad de infusión que la utilizada para la última parte de la infusión.
- j) Los viales son para una sola dosis. Deseche cualquier solución no utilizada.

19 INFORMACIÓN IMPORTANTE QUE LOS PRESCRIPTORES DEBEN COMUNICAR A LOS PACIENTES

Reacciones de Hipersensibilidad incluyendo Anafilaxia

Advertir a los pacientes y a los cuidadores que pueden producirse reacciones relacionadas con la administración e infusión durante y después del tratamiento con Xenpozyme®, incluyendo reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad graves o severas y RAIs. Los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad pueden requerir una estrecha observación durante y después de la administración de Xenpozyme®.

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, así como, la necesidad de atención médica ante esto.

Toxicidad embriofetal

Xenpozyme® puede causar daño embriofetal. Informar a las mujeres embarazadas y las mujeres en edad reproductiva, acerca del riesgo potencial para el feto. Advertir a la paciente y al cuidador que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado.

Avise a una mujer con potencial reproductivo que use un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis si se suspende Xenpozyme®.