

**Xenpozyme 4 mg**, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Każda fiolka zawiera 4 mg olipudazy alfa\*. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera 0,60 mg sodu. **Xenpozyme 20 mg**, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Każda fiolka zawiera 20 mg olipudazy alfa\*. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera 3,02 mg sodu. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 4 mg olipudazy alfa na ml. Każdą fiolkę należy rozcieńczyć przed użyciem. \*Olipudaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną sfingomielinazą wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO). Białą lub białawy liofilizowany proszek. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Xenpozyme jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Xenpozyme powinno być prowadzone pod nadzorem fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ASMD lub innymi dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu. Infuzja produktu leczniczego Xenpozyme powinna być podana przez fachowy personel medyczny, z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego, w przypadku wystąpienia potencjalnych ciężkich reakcji, takich jak ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości. Dawkowanie: Nagromadzona sfingomielina (ang. *Sphingomyelin, SM*) jest szybko metabolizowana pod wpływem olipudazy alfa, wytwarzając produkty rozpadu o działaniu prozapalnym, które mogą wywoływać reakcje związane z infuzją i (lub) przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Leczenie produktem leczniczym Xenpozyme należy zawsze rozpocząć w schemacie zwiększania dawki (patrz poniżej), aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym reakcji ostrej fazy i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Należy przestrzegać wszystkich instrukcji dotyczących dawkowania i sposobu podawania (patrz poniżej) oraz przygotowania i postępowania z produktem leczniczym, aby uniknąć ryzyka przedawkowania. Należy pamiętać, że zwiększenie dawki u dzieci i młodzieży różni się od zwiększenia dawki u dorosłych. Oprócz schematu zwiększania dawki, każda dawka musi być podawana z szybkością infuzji rozłożoną w czasie (patrz Tabela 3 i 4). W przypadku pominiętych dawek patrz również poniżej. Infuzję domową u pacjentów należy rozważyć dopiero po etapie zwiększania dawki. Dawkę produktu leczniczego Xenpozyme ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała u pacjenta ze wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index, BMI*)  $\leq 30$  lub optymalnej masy ciała u pacjenta z  $BMI > 30$ . Dorośli: Etap zwiększania dawki: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 0,1 mg/kg mc.\* dla dorosłych (dodatkowe wskazówki, patrz także podpunkt „Pominięte dawki”), a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki, który został przedstawiony w Tabeli 1:

**Tabela 1: Schemat zwiększania dawki u dorosłych**

Dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat)	
Pierwsza dawka (Dzień 1/Tydzień 0)	0,1 mg/kg mc.*
Druga dawka (Tydzień 2)	0,3 mg/kg mc.*
Trzecia dawka (Tydzień 4)	0,3 mg/kg mc.*
Czwarta dawka (Tydzień 6)	0,6 mg/kg mc.*
Piąta dawka (Tydzień 8)	0,6 mg/kg mc.*
Szósta dawka (Tydzień 10)	1 mg/kg mc.*
Siódma dawka (Tydzień 12)	2 mg/kg mc.*
Ósma dawka (Tydzień 14)	3 mg/kg mc.* (zalecana dawka podtrzymująca)

\*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z  $BMI \leq 30$ . U pacjentów z  $BMI > 30$ , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Etap leczenia podtrzymującego: Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 3 mg/kg mc.\* co 2 tygodnie. \*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z  $BMI \leq 30$ . U pacjentów z  $BMI > 30$ , optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

Dzieci i młodzież: Etap zwiększania dawki: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego

Xenpozyme dla dzieci i młodzieży wynosi 0,03 mg/kg mc.\*, a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki, który został przedstawiony w Tabeli 2A:

**Tabela 2A: Schemat zwiększania dawki u dzieci i młodzieży**

Dzieci i młodzież (od 0 do < 18 lat)	
Pierwsza dawka (Dzień 1/Tydzień 0)	0,03 mg/kg mc.*
Druga dawka (Tydzień 2)	0,1 mg/kg mc.*
Trzecia dawka (Tydzień 4)	0,3 mg/kg mc.*
Czwarta dawka (Tydzień 6)	0,3 mg/kg mc.*
Piąta dawka (Tydzień 8)	0,6 mg/kg mc.*
Szósta dawka (Tydzień 10)	0,6 mg/kg mc.*
Siódma dawka (Tydzień 12)	1 mg/kg mc.*
Ósma dawka (Tydzień 14)	2 mg/kg mc.*
Dziewiąta dawka (Tydzień 16)	3 mg/kg mc.* (zalecana dawka podtrzymująca)

\*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤30. U pacjentów z BMI > 30, optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej.

*Etap leczenia podtrzymującego:* Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Xenpozyme wynosi 3 mg/kg mc.\* co 2 tygodnie. \*Rzeczywista masa ciała będzie stosowana u pacjentów z BMI ≤30. U pacjentów z BMI > 30, optymalna masa ciała będzie stosowana w sposób opisany poniżej. Pacjenci z BMI > 30: U dorosłych oraz dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 30, masa ciała stosowana w celu obliczenia dawki produktu leczniczego Xenpozyme jest szacowana na podstawie następującej metody (dla etapu zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego). Masa ciała (kg) stosowana do obliczenia dawki = 30 × (wzrost w m)<sup>2</sup>. Przykład: Dla pacjenta z: BMI – 38, Masa ciała – 110 kg, Wzrost – 1,7 m. Dawka, którą należy podać zostanie obliczona na podstawie masy ciała 30 × 1,7<sup>2</sup> = 86,7 kg. Pominięte dawki: Dawkę uważa się za pominiętą, jeśli nie zostanie podana w ciągu 3 dni od zaplanowanej daty. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Xenpozyme należy podać następną dawkę w sposób opisany niżej, tak szybko, jak to możliwe. Następne podania leku powinny być zaplanowane co 2 tygodnie od daty ostatniego podania. Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Xenpozyme zapobiega szybkiemu uwalnianiu katabolitów, co może prowadzić do poważnej toksyczności, takiej jak zapalenie wątroby/podwyższenie aktywności aminotransferaz, poważnych i zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, a nawet śmierci (patrz punkty Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Działania niepożądane). U pacjentów, u których nie usunięto dużej ilości substratu lub u których podejrzewa się ponowne jego nagromadzenie spowodowane pominięciem dawki leku, należy wznowić leczenie od mniejszej dawki.

**Tabela 2B: Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Xenpozyme dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży po pominięciu jednej lub kilku dawek**

Pominięcie kolejnych dawek	Etap zwiększania dawki	Leczenie podtrzymujące
W przypadku pominięcia 1 infuzji*:	Należy podać ostatnią tolerowaną dawkę przed wznowieniem zwiększania dawki, zgodnie ze schematem u dorosłych (Tabela 1) lub u dzieci i młodzieży (Tabela 2A).	Należy podać dawkę podtrzymującą i odpowiednio dostosować schemat leczenia.
W przypadku pominięcia 2 kolejnych infuzji*:	Należy podać 1 dawkę mniejszą niż ostatnia tolerowana dawka (stosując minimalną dawkę 0,3 mg/kg mc.) przed wznowieniem zwiększania dawki, zgodnie z Tabelą 1 lub Tabelą 2A.	Należy podać 1 dawkę mniejszą niż dawka podtrzymująca (tj. 2 mg/kg mc.). W przypadku kolejnych infuzji należy podawać dawkę podtrzymującą (3 mg/kg mc.) co 2 tygodnie.

<p>W przypadku pominięcia 3 lub więcej kolejnych infuzji:</p>	<p>W przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie ukończyli etapu zwiększania dawki, należy wznowić schemat zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 1.</p> <p>W przypadku dzieci i młodzieży, którzy nie ukończyli etapu zwiększania dawki, należy wznowić schemat zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 2A.</p>	<p>W przypadku dorosłych pacjentów, u których pominięto 3 lub więcej dawek podtrzymujących, podczas których mogło dojść do ponownego nagromadzenia się sfingomieliny, zaleca się ponowne rozpoczęcie schematu zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 1.</p> <p>W przypadku dzieci i młodzieży, u których pominięto 3 lub więcej dawek podtrzymujących, podczas których mogło dojść do ponownego nagromadzenia się sfingomieliny, zaleca się ponowne rozpoczęcie schematu zwiększania dawki, zaczynając od pierwszej dawki opisanej w Tabeli 2A.</p>
---	---	---

\* W przypadku gdy następna planowana infuzja po pominiętej dawce wynosi 0,3 lub 0,6 mg/kg, dawkę tę należy podać dwukrotnie zgodnie z Tabelą 1 i Tabelą 2A.

**Kontrolowanie aktywności aminotransferaz:** Aktywność aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) należy określić przed rozpoczęciem leczenia i kontrolować podczas wszystkich etapów zwiększania dawki. Jeśli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i >2-krotnie przekracza górną granicę normy (GGN), można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie poprzedniej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie w zależności od stopnia podwyższenia aktywności transaminaz. Jeśli pacjent wymaga dostosowania dawki lub przerwania leczenia, ponowne rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się zgodnie ze schematem zwiększania dawki u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, który jest opisany odpowiednio w Tabeli 1 i Tabeli 2A oraz w zaleceniach w przypadku pominięcia dawek. **Szczególne grupy pacjentów:** *Osoby w podeszłym wieku:* Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Sposób podawania:** Produkt leczniczy Xenpozyme jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Infuzje należy podawać stopniowo, najlepiej za pomocą pompy infuzyjnej. Po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór podaje się w infuzji dożylniej. Szybkość infuzji należy stopniowo zwiększać podczas trwania infuzji, tylko jeśli nie występują reakcje związane z infuzją (w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją). Szybkość infuzji i czas trwania infuzji (+/- 5 min) dla każdego etapu infuzji podano w Tabeli 3 i Tabeli 4. Przy określaniu szybkości infuzji w Tabelach 3 i 4 należy stosować dawki ze schematu zwiększania dawki, który można znaleźć w Tabeli 1 (dorośli) lub Tabeli 2A (dzieci i młodzież).

**Tabela 3: Szybkość infuzji i czas trwania infuzji u dorosłych**

Dawka* (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji Czas trwania infuzji				Przybliżony czas trwania infuzji
	etap 1	etap 2	etap 3	etap 4	
0,1	20 ml/h przez 20 min	60 ml/h przez 15 min	NA	NA	35 min
0,3 to 3	3,33 ml/h przez 20 min	10 ml/h przez 20 min	20 ml/h przez 20 min	33,33 ml/h przez 160 min	220 min

h: godzina; min: minuta; NA: Nie dotyczy

\*Dawki według schematu zwiększania dawki w Tabeli 1

**Tabela 4: Szybkość infuzji i czas trwania infuzji u dzieci i młodzieży**

Dawka* (mg/kg mc.)	Szybkość infuzji Czas trwania infuzji				Przybliżony czas trwania infuzji
	etap 1	etap 2	etap 3	etap 4	
0,03	0,1 mg/kg mc./h przez cały czas trwania infuzji	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	od 0,3 mg/kg mc./h	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	0,3 mg/kg mc./h przez 20 min	od 0,6 mg/kg mc./h	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg mc./h przez 20 min	0,3 mg/kg mc./h przez 20 min	0,6 mg/kg mc./h przez 20 min	od 1 mg/kg mc./h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: godzina; min: minuta; NA: Nie dotyczy

\*Dawki według schematu zwiększania dawki w Tabeli 2A

Podczas infuzji należy kontrolować objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions*, IARs), takie jak: ból głowy, pokrzywka, gorączka, nudności i wymioty oraz inne objawy nadwrażliwości. W zależności od nasilenia objawów, infuzję można spowolnić, zatrzymać lub przerwać i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. W przypadku ciężkiej nadwrażliwości i (lub) reakcji anafilaktycznej leczenie produktem leczniczym Xenpozyme należy natychmiast przerwać. Pod koniec infuzji (po opróżnieniu strzykawki lub worka infuzyjnego) zestaw infuzyjny należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, stosując tę samą szybkość infuzji jak w przypadku ostatniego etapu infuzji. Infuzja domowa podczas etapu leczenia podtrzymującego: Infuzję domową prowadzoną pod nadzorem fachowego personelu medycznego, można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę podtrzymującą i dobrze tolerują infuzje. Decyzję o przejściu pacjenta na infuzję domową należy podjąć po ocenie i zaleceniach lekarza prowadzącego. Odpowiednie wsparcie medyczne, w tym personel przeszkolony w zakresie środków stosowanych w stanach zagrożenia, powinno być łatwo dostępne podczas podawania produktu Xenpozyme. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ostrych reakcji należy natychmiast przerwać infuzję produktu Xenpozyme, rozpocząć odpowiednie leczenie i zgłosić się po pomoc do lekarza. Jeżeli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości, kolejne infuzje należy wykonać w warunkach, w których dostępne są środki resuscytacyjne. Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostać takie same, jakie stosowano w nadzorowanych warunkach klinicznych i nie należy ich zmieniać bez nadzoru lekarza prowadzącego. W przypadku pominięcia dawek lub opóźnienia w podaniu infuzji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, gdyż kolejne infuzje powinny odbywać się w nadzorowanych warunkach klinicznych. **Przeciwwskazania:** Zagrożająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na olipudazę alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Brak przechodzenia przez barierę krew-mózg: Nie wydaje się, aby produkt leczniczy Xenpozyme przechodził przez barierę krew-mózg lub modulował objawy choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Reakcje związane z infuzją (IARs): IARs wystąpiły u około 58% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme w badaniach klinicznych. Reakcje te obejmowały reakcje nadwrażliwości i reakcje ostrej fazy. Najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją były: ból głowy, pokrzywka, gorączka, nudności i wymioty. IARs występowały zwykle w czasie infuzji oraz do 24 godzin po jej zakończeniu. Ciężkie działania niepożądane, w tym śmierć, wystąpiły po przedawkowaniu podczas etapu zwiększania dawki. Nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne: U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 7 (17,5%) dorosłych oraz u 9 (45%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży,

w tym u jednego dziecka wystąpiła reakcja anafilaktyczna. Postępowanie: Pacjentów należy dokładnie obserwować podczas infuzji i przez odpowiedni czas po jej zakończeniu, w oparciu o ocenę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o potencjalnych objawach nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznych i poinstruować, aby w przypadku pojawienia się tych objawów natychmiast zgłosili się do lekarza. Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją zależy od nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych i może obejmować tymczasowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Xenpozyme, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) odpowiednie leczenie. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Xenpozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. W badaniu klinicznym u pacjenta, u którego wystąpiła reakcja anafilaktyczna, zastosowano odpowiedni schemat odczulania, który umożliwił mu ponowne długoterminowe leczenie produktem Xenpozyme w zalecanej dawce podtrzymującej. Lekarz prowadzący powinien ocenić ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Xenpozyme po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Jeżeli rozważy się ponowne podanie produktu leczniczego Xenpozyme po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej, lekarz prowadzący powinien skontaktować się z lokalnym przedstawicielem Sanofi w celu uzyskania porady dotyczącej ponownego podania leku. W przypadku takich pacjentów, należy zachować szczególną ostrożność, zapewniając odpowiednie środki resuscytacyjne, podczas ponownego podania produktu leczniczego Xenpozyme. Jeżeli wystąpią łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją (IARs) to szybkość infuzji można zmniejszyć lub tymczasowo zatrzymać, czas trwania każdego etapu infuzji można wydłużyć, a dawkę produktu leczniczego Xenpozyme zmniejszyć. W przypadku, gdy pacjent wymaga zmniejszenia dawki, ponowne zwiększenie dawki leku powinno nastąpić zgodnie ze schematem zwiększania dawki opisanym w Tabeli 1 i Tabeli 2A, odpowiednio dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów można zastosować leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i glikokortykosteroidy, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznych lub zmniejszyć ich nasilenie. Immunogenność: Podczas badań klinicznych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki występowania przeciwciał przeciwlękowych (ang. *Anti-drug Antibodies*, ADA) pojawiających się w trakcie leczenia. Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić niezależnie od rozwoju ADA. Większość IARs i reakcji nadwrażliwości miało charakter łagodny lub umiarkowany i były leczone zgodnie ze standardowymi praktykami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na olipudazę alfa, można rozważyć badanie stężenia IgE ADA. W badaniach klinicznych nie zgłoszono utraty skuteczności, jednakże badanie stężenia przeciwciał IgG ADA można rozważyć w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie. Przejsiowe zwiększenie aktywności aminotransferaz: W badaniach klinicznych na etapie zwiększania dawki produktu leczniczego Xenpozyme zgłaszano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) w ciągu 24 do 48 godzin po infuzji. W czasie następnej planowanej infuzji, zwiększona aktywność aminotransferaz powracała do poziomów obserwowanych przed infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT) należy oznaczyć w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xenpozyme. Podczas zwiększania dawki lub po wznowieniu leczenia po pominięciu dawek należy oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin przed kolejną zaplanowaną infuzją produktu leczniczego Xenpozyme. Jeżeli podczas zwiększania dawki aktywność wyjściowa aminotransferaz lub aktywność aminotransferaz przed infuzją jest > 2-krotnie większy od GGN, należy dodatkowo oznaczyć aktywność aminotransferaz w ciągu 72 godzin po zakończeniu infuzji. Jeżeli przed infuzją aktywność aminotransferaz jest powyżej wartości wyjściowej i > 2-krotnie przekracza GGN, można dostosować dawkę produktu leczniczego Xenpozyme (poprzez ponowne podanie tej dawki lub jej zmniejszenie) lub tymczasowo wstrzymać leczenie, w zależności od stopnia zwiększenia aktywności aminotransferaz. Po osiągnięciu zalecanej dawki można, w ramach rutynowego postępowania klinicznego w ASMD, wykonywać badanie aktywności aminotransferaz. Zawartość sodu: Produkt leczniczy zawiera 0,60 mg sodu na fiolkę 4 mg lub 3,02 mg sodu na fiolkę 20 mg, co odpowiada odpowiednio 0,03 i 0,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych lub nastolatków i odpowiednio ≤ 0,08% i ≤ 0,38% maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki sodu u dzieci w wieku poniżej 16 lat. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Do ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme należały: wystąpienie skurczów dodatkowych w związku z kardiomiopatią w wywiadzie u 1 (2,5%) dorosłego pacjenta oraz reakcja anafilaktyczna, pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, każde u 1 (5%) pacjenta z

grupy dzieci i młodzieży. Częstość występowania ciężkich IARs związanych z nadwrażliwością była większa u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (31,7%), gorączka (25%), pokrzywka (21,7%), nudności (20%), wymioty (16,7%), ból brzucha (15%), ból mięśni (11,7%), świąd (10%) i podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (10%).

Zestawienie działań niepożądanych: Zbiorcza analiza bezpieczeństwa z 4 badań klinicznych (badanie tolerancji u pacjentów dorosłych, ASCEND, ASCEND-Peds oraz przedłużone badanie u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży) obejmowała łącznie 60 pacjentów (40 dorosłych i 20 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) leczonych produktem leczniczym Xenpozyme w dawkach do 3 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej analizie bezpieczeństwa badań klinicznych zostały wymienione w zgodzie z klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Bardzo często: Ból głowy, nudności, ból brzucha, wymioty, pokrzywka, świąd, ból mięśni, gorączka, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. Często: Reakcja anafilaktyczna i nadwrażliwość, przekrwienie oka, dyskomfort w oku, świąd oka, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, nagłe zaczerwienienie, obrzęk gardła, opuchnięcie gardła, ucisk w gardle, świszczący oddech, podrażnienie krtani, duszność, podrażnienie gardła, biegunka, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądkowo-jelitowy, ból wątroby, obrzęk naczynioruchowy, rumień trwałe, wysypka, wysypka grudkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, wysypka odropodobna, grudki, plamki, rumień, ból kości, ból stawów, ból pleców, ból, dreszcze, ból w miejscu podania, reakcja w miejscu podania, świąd w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, zmęczenie, astenia, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi, obecność nieprawidłowego białka C-reaktywnego, wzrost temperatury ciała.

Opis wybranych działań niepożądanych: Reakcje związane z infuzją (IARs), w tym nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne: IARs zgłoszono u 55% dorosłych i u 65% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi objawami IAR u dorosłych pacjentów były: ból głowy (22,5%), nudności (15%), pokrzywka (12,5%), ból stawów (10%), ból mięśni (10%), gorączka (10%), świąd (7,5%), wymioty (7,5%) i ból brzucha (7,5%). Najczęściej zgłaszanymi objawami IAR u dzieci i młodzieży były: gorączka (40%), pokrzywka (35%), wymioty (30%), ból głowy (20%), nudności (20%) i wysypka (15%). IARs występowały zwykle w czasie infuzji oraz do 24 godzin po jej zakończeniu. W badaniach klinicznych IARs związane z nadwrażliwością, w tym reakcje anafilaktyczne, wystąpiły u 26,7% pacjentów, u 17,5% dorosłych oraz u 45% dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi objawami IARs związanymi z nadwrażliwością były: pokrzywka (20%), świąd (6,7%), rumień (6,7%) i wysypka (5%). U jednego pacjenta należącego do grupy dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych wystąpiła ciężka reakcja anafilaktyczna. Ponadto, niezależnie od programu badań klinicznych, u 16-miesięcznego pacjenta z ASMD typu A leczonego produktem leczniczym Xenpozyme wystąpiły 2 reakcje anafilaktyczne. U obu pacjentów wykryto przeciwciała IgE przeciw olipudazie alfa. U 2 dorosłych i u 3 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, objawy IAR były związane ze zmianami parametrów laboratoryjnych (np. białka C-reaktywnego, stężenia ferrytyny) wskazujących na reakcję ostrej fazy.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz: W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Xenpozyme na etapie zwiększania dawki wystąpiło przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) w ciągu 24 do 48 godzin po infuzji. Przed następną zaplanowaną infuzją zwiększenia te powracały na ogół do aktywności aminotransferaz sprzed infuzji. Ogółem, po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym Xenpozyme, średnia wartość AlAT spadła o 45,9%, a średnia wartość AspAT spadła o 40,2% w stosunku do wartości wyjściowej. Wśród dorosłych pacjentów aktywność AlAT była w normalnym zakresie u wszystkich 16 pacjentów z podwyższoną wartością wyjściową AlAT, a aktywność AspAT była w normalnym zakresie u 10 z 12 pacjentów z podwyższoną wartością wyjściową AspAT.

Immunogenność: Ogółem, 16 z 40 (40%) dorosłych pacjentów i 13 z 20 (65%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Xenpozyme wytworzyło przeciwciała przeciwekowe (ADA) powstające podczas leczenia. Mediana czasu do serokonwersji od pierwszej infuzji produktu leczniczego Xenpozyme wynosiła około 33 tygodni u dorosłych i 10 tygodni u dzieci i młodzieży. Większość pacjentów ADA-dodatnich (11 z 16 dorosłych i 8 z 13 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) miała niską odpowiedź ADA ( $\leq 400$ ) lub powróciła do wartości ADA-ujemnych. Czterech z 16 dorosłych

pacjentów ADA-dodatnich i 5 z 13 pacjentów ADA-dodatnich z grupy dzieci i młodzieży miało przeciwciała neutralizujące (ang. *Neutralizing Antibodies*, NAb), które hamowały aktywność olipudazy alfa. Sześciu pacjentów wytworzyło NAb w jednym momencie i 3 pacjentów miało przerywaną odpowiedź. Jeden pacjent z grupy dzieci i młodzieży otrzymał leczenie wspomagające odpowiedź ADA. U jednego pacjenta z grupy dzieci i młodzieży wystąpiła reakcja anafilaktyczna i wytworzył przeciwciała IgE ADA i IgG ADA o mianie maksymalnym 1600. Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę i skuteczność produktu leczniczego Xenpozyme u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją wynikające z leczenia (w tym reakcje nadwrażliwości) był wyższy u pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała ADA wynikające z leczenia, w porównaniu z tymi, u których przeciwciała się nie wytworzyły (75,9% wobec 41,9%). Dzieci i młodzieży: Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xenpozyme u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych był podobny, z wyjątkiem większej częstości występowania IARs związanych z nadwrażliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu z dorosłymi. Długotrwałe stosowanie: Ogółem, schemat zdarzeń niepożądanych obserwowanych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży stosujących leczenie przez dłuższy czas był zgodny ze schematem obserwowanym podczas pierwszego roku leczenia.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 02/2025.

Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Holandia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/22/1659/001-007. Informacji w Polsce udziela: Sanofi Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, tel. (22) 2800000.