

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Cada vial contiene 4 mg de olipudasa alfa\*.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 0,60 mg de sodio.

Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
Cada vial contiene 20 mg de olipudasa alfa\*.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 3,02 mg de sodio.

Después de la reconstitución, cada vial contiene 4 mg de olipudasa alfa por ml. Cada vial se debe diluir aún más antes de su uso (ver sección 6.6).

\*Olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida humana recombinante y se produce en una línea celular de ovario de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Xenpozyme está indicado como terapia enzimática de sustitución para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) del déficit de esfingomielinasa ácida (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) en pacientes pediátricos y adultos con tipo A/B o tipo B.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Xenpozyme debe ser supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de ASMD u otros trastornos metabólicos hereditarios. La perfusión de Xenpozyme se debe

administrar por un profesional sanitario con acceso a la asistencia médica adecuada para tratar posibles reacciones graves, como reacciones de hipersensibilidad sistémica graves.

### Posología

El metabolismo rápido de la esfingomielina (*sphingomyelin*, SM) acumulada por la olipudasa alfa genera productos de degradación proinflamatorios, lo que puede inducir reacciones asociadas a la perfusión y/o elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas.

El tratamiento con Xenpozyme siempre se debe iniciar mediante una pauta posológica de escalado de dosis (ver más abajo) para minimizar el riesgo de reacciones asociadas a la perfusión, incluidas reacciones de fase aguda y aumentos de las transaminasas hepáticas. Se deben seguir todas las instrucciones para la dosificación y administración (ver más abajo), y para la preparación y manipulación (ver sección 6.6) para evitar el riesgo de sobredosis (ver sección 4.9). Se tiene que tener en cuenta que el escalado de dosis para pacientes pediátricos difiere del de los adultos. Además de la pauta posológica de escalado de dosis, cada dosis se debe administrar utilizando una velocidad de perfusión escalonada (ver Tablas 3 y 4).

Para las dosis omitidas, consultar también a continuación. Solo se debe considerar la perfusión domiciliaria para los pacientes después de la fase de escalado de dosis.

La dosis de Xenpozyme se basa en el peso corporal real del paciente con un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 30$  o en un peso corporal óptimo del paciente con un IMC  $> 30$  (ver sección para pacientes con un IMC  $> 30$ ).

### Adultos

#### *Fase de escalado de dosis*

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,1 mg/kg\* para adultos (ver también la subsección de dosis omitidas para obtener orientación adicional) y, posteriormente, la dosis se debe aumentar de acuerdo con la pauta posológica de escalado de dosis presentada en la Tabla 1:

**Tabla 1: Pauta posológica de escalado de dosis en adultos**

Pacientes adultos ( $\geq 18$ 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 14)	3 mg/kg* (dosis de mantenimiento recomendada)

\*Se utilizará el peso corporal real para los pacientes con un IMC  $\leq 30$ . Para los pacientes con un IMC  $> 30$ , se utilizará un peso corporal óptimo como se describe a continuación.

#### *Fase de mantenimiento*

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

\*Se utilizará el peso corporal real para los pacientes con un IMC  $\leq 30$ . Para los pacientes con un IMC  $> 30$ , se utilizará un peso corporal óptimo como se describe a continuación.

## Población pediátrica

### *Fase de escalado de dosis*

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,03 mg/kg\* para pacientes pediátricos, y la dosis se debe aumentar posteriormente de acuerdo con la pauta posológica de escalado de dosis presentada en la Tabla 2:

**Tabla 2: Pauta posológica de escalado de dosis en pacientes pediátricos**

Pacientes pediátricos (de 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)

\*Se utilizará el peso corporal real para los pacientes con un IMC  $\leq 30$ . Para los pacientes con un IMC  $> 30$ , se utilizará un peso corporal óptimo como se describe a continuación.

### *Fase de mantenimiento*

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

\*Se utilizará el peso corporal real para los pacientes con un IMC  $\leq 30$ . Para los pacientes con un IMC  $> 30$ , se utilizará un peso corporal óptimo como se describe a continuación.

### Pacientes con IMC > 30

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

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

Ejemplo:

Para un paciente con:

IMC de 38

peso corporal de 110 kg

estatura de 1,7 m.

La dosis a administrar se calculará usando un peso corporal de  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  kg.

### Dosis omitidas

Una dosis se considera omitida cuando no se administra en los 3 días siguientes de la fecha programada. Cuando se omita una dosis de Xenpozyme, la siguiente dosis se debe administrar como se describe a continuación lo antes posible. A partir de entonces, las administraciones se deben programar cada 2 semanas a partir de la fecha de la última administración.

### *Durante la fase de escalado de dosis*

- Si se omite 1 perfusión se debe administrar la última dosis tolerada, antes de reanudar el escalado de dosis de acuerdo con la pauta posológica en adultos (Tabla 1) o en pacientes pediátricos (Tabla 2).
- Si se omiten 2 perfusiones consecutivas: se debe administrar 1 nivel de dosis inferior a la última dosis tolerada (usando una dosis mínima de 0,3 mg/kg), antes de reanudar el escalado de dosis de acuerdo con la Tabla 1 o la Tabla 2.

- Si se omiten 3 o más perfusiones consecutivas: se debe reanudar el escalado de dosis a 0,3 mg/kg de acuerdo con la Tabla 1 o la Tabla 2.

En la siguiente perfusión programada después de una dosis omitida, si la dosis administrada es de 0,3 o 0,6 mg/kg, esa dosis se debe administrar dos veces según la Tabla 1 y la Tabla 2.

#### *Durante la fase de mantenimiento*

- Si se omite 1 perfusión de mantenimiento: se debe administrar la dosis de mantenimiento y ajustar el programa de tratamiento en consecuencia.
- Si se omiten 2 perfusiones de mantenimiento consecutivas: se debe administrar 1 dosis por debajo de la dosis de mantenimiento (es decir, 2 mg/kg). A continuación, para las perfusiones posteriores, se deben administrar la dosis de mantenimiento (3 mg/kg) cada 2 semanas.
- Si se omiten 3 o más perfusiones de mantenimiento consecutivas: se debe reanudar el escalado de dosis a 0,3 mg/kg de acuerdo con la Tabla 1 o la Tabla 2.

#### Control del nivel de transaminasas

Los niveles de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) se deben obtener antes del inicio del tratamiento y controlar durante cualquier fase de escalado de dosis (ver sección 4.4). Si los niveles de transaminasas antes de la perfusión están elevados por encima del valor basal y > 2 veces del límite superior de la normalidad (LSN), se puede ajustar la dosis de Xenpozyme (repetir o reducir la dosis anterior) o se puede suspender temporalmente el tratamiento de acuerdo con el grado de elevación de las transaminasas. Si un paciente requiere un ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento, el reinicio del tratamiento debe seguir la pauta posológica de escalado de dosis descrita en la Tabla 1 y la Tabla 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente, y las recomendaciones en caso de dosis omitidas (ver sección dosis omitidas).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Xenpozyme es solo para uso por vía intravenosa. Las perfusiones se deben administrar de forma gradual preferiblemente utilizando una bomba de perfusión.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Después de la reconstitución y dilución, la solución se administra como perfusión intravenosa. Solo en ausencia de reacciones asociadas a la perfusión, las velocidades de perfusión se deben aumentar gradualmente durante la perfusión (en caso de reacciones asociadas a la perfusión, ver sección 4.4.). La velocidad de perfusión y la duración de la perfusión (+/- 5 min) para cada paso de la perfusión se detallan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Al determinar la velocidad de perfusión en las Tablas 3 y 4, utilizar el nivel de dosis de la pauta posológica de escalado de dosis, que se encuentra en la Tabla 1 (adultos) o en la Tabla 2 (pacientes pediátricos).

**Tabla 3: Velocidades de perfusión y duración de la perfusión en pacientes adultos**

Dosis* (mg/kg)	Velocidad de perfusión Duración de la perfusión				Duración aproximada de la perfusión
	paso 1	paso 2	paso 3	paso 4	
0,1	20 ml/h durante 20 min	60 ml/h durante 15 min	NP	NP	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; NP: No procede

\*Nivel de dosis de la pauta posológica de escalado de dosis en la Tabla 1

**Tabla 4: Velocidades de perfusión y duración de la perfusión en pacientes pediátricos**

Dosis* (mg/kg)	Velocidad de perfusión Duración de la perfusión				Duración aproximada de la perfusión
	paso 1	paso 2	paso 3	paso 4	
0,03	0,1 mg/kg/h durante toda la duración de la perfusión	NP	NP	NP	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h en adelante	NP	NP	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	NP	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/hr durante 20 min	1 mg/kg/h en adelante	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NP: No procede

\*Nivel de dosis de la pauta posológica de escalado de dosis en la Tabla 2

Durante la perfusión se deben controlar los signos y síntomas de reacciones asociadas a la perfusión (RAPs), como dolor de cabeza, urticaria, pirexia, náuseas y vómitos, y otros signos o síntomas de hipersensibilidad. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, la perfusión se puede ralentizar, pausar o interrumpir e iniciar el tratamiento médico adecuado, según sea necesario.

En caso de hipersensibilidad grave y/o reacción anafiláctica, el tratamiento con Xenpozyme se debe interrumpir inmediatamente (ver sección 4.4).

Al final de la perfusión (una vez que la jeringa o la bolsa para perfusión esté vacía), la vía de perfusión se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) utilizando la misma velocidad de perfusión que la utilizada en la última parte de la perfusión.

#### Perfusión domiciliaria durante la fase de mantenimiento

Se puede considerar la perfusión en casa bajo la supervisión de un profesional sanitario para los pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y que toleren bien sus perfusiones. La decisión de que los pacientes se pasen a la perfusión domiciliaria se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico prescriptor.

La asistencia médica adecuada, incluido el personal formado en medidas de emergencia, debe estar fácilmente disponible cuando se administra Xenpozyme. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones agudas, interrumpir inmediatamente la perfusión de Xenpozyme, iniciar el tratamiento médico adecuado y solicitar la atención de un médico. Si se producen reacciones de

hipersensibilidad graves, las perfusiones posteriores solo se deben realizar en un entorno en el que se disponga de medidas de reanimación. La dosis y velocidades de perfusión deben permanecer constantes mientras se encuentra en casa, y no se deben cambiar sin la supervisión del médico prescriptor. En caso de dosis omitidas o retraso de la perfusión, se debe contactar con el médico prescriptor.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) a olipudasa alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Ausencia de transferencia de la barrera hematoencefálica

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

#### Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)

Se produjeron RAPs en aproximadamente el 58 % de los pacientes tratados con Xenpozyme en estudios clínicos. Estas RAPs incluyeron reacciones de hipersensibilidad y reacciones de fase aguda (ver sección 4.8). Las RAPs más frecuentes fueron cefalea, urticaria, pirexia, náuseas y vómitos (ver sección 4.8). Las RAPs generalmente ocurrieron entre el momento de la perfusión y hasta 24 horas después de la finalización de la perfusión.

Se han producido reacciones adversas graves, incluyendo la muerte, tras una sobredosis durante la fase de escalado de dosis (ver secciones 4.2 y 4.9).

#### Hipersensibilidad/anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con Xenpozyme (ver sección 4.8). En los estudios clínicos, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 7 (17,5 %) pacientes adultos y 9 (45 %) pacientes pediátricos, incluido un paciente pediátrico que experimentó anafilaxia.

#### Manejo

Se debe observar atentamente a los pacientes durante y por un periodo de tiempo adecuado después de la perfusión, según el criterio clínico. Se debe informar a los pacientes de los posibles síntomas de hipersensibilidad/anafilaxia e indicar que busquen atención médica inmediata en caso de que se produzcan síntomas. El manejo de las RAPs se debe basar en la gravedad de los signos y síntomas y puede incluir la interrupción temporal de la perfusión de Xenpozyme, la disminución de la velocidad de perfusión y/o el tratamiento médico adecuado.

Si se produce hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir el tratamiento con Xenpozyme inmediatamente, y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. El paciente que experimentó anafilaxia en el estudio clínico se sometió a una pauta posológica de desensibilización personalizada que permitió al paciente reanudar el tratamiento a largo plazo con Xenpozyme a la dosis de mantenimiento recomendada. El prescriptor debe evaluar los riesgos y beneficios de volver a administrar Xenpozyme después de la anafilaxia o de una reacción de hipersensibilidad grave. Si se considera volver a administrar Xenpozyme después de la anafilaxia, el médico prescriptor se debe

poner en contacto con el representante local de Sanofi para recibir asesoramiento sobre volver a administrar el medicamento. En estos pacientes, se debe tener extrema precaución, con medidas de reanimación adecuadas disponibles, cuando se vuelva a administrar Xenpozyme.

Si se producen RAPs leves o moderadas, la velocidad de perfusión se puede ralentizar o detener temporalmente, aumentar la duración de cada paso de una perfusión individual y/o reducir la dosis de Xenpozyme. Si un paciente necesita una reducción de la dosis, el re-escalado de dosis debe seguir el escalado de dosis descrito en la Tabla 1 y la Tabla 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente (ver sección 4.2).

Los pacientes pueden recibir tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o glucocorticoides para prevenir o reducir las reacciones alérgicas.

### Inmunogenicidad

Se notificaron anticuerpos-antifármaco (AAF) durante el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos a lo largo de los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Las RAPs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de AAF. La mayoría de las RAPs y reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se manejaron con prácticas clínicas estándar.

Se puede considerar la prueba de AAF IgE para pacientes que experimentaron una reacción de hipersensibilidad grave a olipudasa alfa.

Si bien en los estudios clínicos no se notificó pérdida de eficacia, se puede considerar la prueba de AAF IgG ADA en caso de pérdida de respuesta a la terapia.

### Elevación transitoria de las transaminasas

Se notificaron elevaciones transitorias de las transaminasas (ALT o AST) en las 24 a 48 horas siguientes a las perfusiones durante la fase de escalado de dosis con Xenpozyme en estudios clínicos (ver sección 4.8). En el momento de la siguiente perfusión programada, estos niveles elevados de transaminasas generalmente volvieron a los niveles observados antes de la perfusión de Xenpozyme.

Los niveles de transaminasas (ALT y AST) se deben obtener en el mes previo al inicio del tratamiento con Xenpozyme (ver sección 4.2). Durante el escalado de dosis o tras reanudar el tratamiento después de la omisión de dosis, se deben obtener los niveles de transaminasas en las 72 horas anteriores a la siguiente perfusión programada de Xenpozyme. Si el nivel de transaminasas basal o previo a la perfusión es  $> 2$  veces el LSN durante el escalado de dosis, entonces se deben obtener niveles de transaminasas adicionales en las 72 horas siguientes a la finalización de la perfusión. Si los niveles de transaminasas antes de la perfusión están elevados por encima del valor basal y  $> 2$  veces del LSN, se puede ajustar la dosis de Xenpozyme (repetir o reducir la dosis anterior) o se puede suspender temporalmente el tratamiento de acuerdo con el grado de elevación de las transaminasas (ver sección 4.2).

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento recomendada, se pueden realizar pruebas de transaminasas como parte del tratamiento clínico de rutina de ASMD.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene 0,60 mg de sodio por vial de 4 mg o 3,02 mg de sodio por vial de 20 mg, equivalente a 0,03 % y 0,15 %, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto o un adolescente, y  $\leq 0,08$  % y  $\leq 0,38$  %, respectivamente, de la ingesta aceptable diaria de sodio máxima para niños menores de 16 años de edad.



#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de olipudasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Xenpozyme durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

##### Lactancia

Se desconoce si olipudasa alfa se excreta en la leche materna. Se detectó olipudasa alfa en la leche de ratones lactantes (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Xenpozyme tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de olipudasa alfa en la fertilidad masculina y femenina. Los datos en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debido a que se ha notificado hipotensión en los estudios clínicos, Xenpozyme puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas en pacientes tratados con Xenpozyme fueron un acontecimiento de extrasístoles en el contexto de antecedentes de miocardiopatía en 1 (2,5 %) paciente adulto, y reacción anafiláctica, urticaria, erupción, hipersensibilidad y aumento del nivel de alanina aminotransferasa, cada una en 1 (5 %) paciente pediátrico. La incidencia de RAPs graves relacionadas con la hipersensibilidad fue mayor en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con más frecuencia fueron cefalea (31,7 %), pirexia (25 %), urticaria (21,7 %), náuseas (20 %), vómitos (16,7 %), dolor abdominal (15 %), mialgia (11,7 %), prurito (10 %) y aumento de la proteína C reactiva (10 %).

## Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas notificadas en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 5 según la clasificación por órganos y sistemas, presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 5: Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con Xenpozyme en el análisis agrupado de los estudios clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Anafilaxia e hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	
<b>Trastornos oculares</b>		Hiperemia ocular, molestia ocular, prurito ocular
<b>Trastornos cardiacos</b>		Palpitaciones, taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión, sofoco, rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Edema faríngeo, hinchazón faríngea, opresión en la garganta, sibilancias, irritación de la laringe, disnea, irritación de la garganta
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, dolor abdominal, vómitos	Diarrea, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Dolor hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Urticaria, prurito	Angioedema, erupción fija, erupción, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción morbiliforme, pápula, mácula, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia	Dolor, escalofríos, dolor en la localización de un catéter, reacción en la localización de un catéter, prurito en la localización de un catéter, hinchazón en la localización de un catéter, fatiga, astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Proteína C reactiva elevada	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, ferritina sérica elevada, proteína C reactiva anormal, temperatura corporal elevada

## Descripción de algunas reacciones adversas

### Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs), incluidas reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas

Se notificaron RAPs en el 55 % de pacientes adultos y el 65 % de pacientes pediátricos. Los síntomas de RAP notificados con más frecuencia en pacientes adultos fueron cefalea (22,5 %), náuseas (15 %), urticaria (12,5 %), artralgia (10 %), mialgia (10 %), pirexia (10 %), prurito (7,5 %), vómitos (7,5 %) y dolor abdominal (7,5 %). Los síntomas de RAP notificados con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron pirexia (40 %), urticaria (35 %), vómitos (30 %), cefalea (20 %), náuseas (20 %) y erupción (15 %). Las RAPs se produjeron generalmente entre el momento de la perfusión y 24 horas después de finalizar la perfusión.

Se produjeron RAPs relacionadas con la hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en 26,7 % pacientes, 17,5 % adultos y 45 % pacientes pediátricos en los estudios clínicos. Los síntomas de RAP relacionados con la hipersensibilidad notificados con más frecuencia fueron urticaria (20 %), prurito (6,7 %), eritema (6,7 %) y erupción (5 %).

Un paciente pediátrico en los estudios clínicos sufrió una reacción anafiláctica grave. Además, independientemente del programa del estudio clínico, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme experimentó 2 reacciones anafilácticas. Se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa en ambos pacientes.

En 2 adultos y 3 pacientes pediátricos, los síntomas de RAP se asociaron a cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej. proteína C reactiva, valor de ferritina) indicativos de reacción de fase aguda.

### Elevaciones de las transaminasas

Se produjeron elevaciones transitorias de las transaminasas (ALT o AST) en las 24-48 horas siguientes a la perfusión en algunos pacientes tratados con Xenpozyme durante la fase de escalado de dosis en los estudios clínicos. Por lo general, estas elevaciones volvieron a los niveles previos de transaminasas antes de la perfusión para la siguiente perfusión programada.

En general, después de 52 semanas de tratamiento con Xenpozyme, la media de ALT disminuyó en un 45,9 % y la media de AST disminuyó en un 40,2 % en comparación con el valor basal. En pacientes adultos, los 16 pacientes con ALT basal elevada tuvieron una ALT dentro del intervalo normal y 10 de los 12 pacientes con AST basal elevada tuvieron una AST dentro del intervalo normal.

### Inmunogenicidad

En general, 16 de 40 (40 %) pacientes adultos y 13 de 20 (65 %) pacientes pediátricos tratados con Xenpozyme desarrollaron anticuerpos-antifármaco (AAF). La mediana de tiempo hasta la seroconversión desde la primera perfusión de Xenpozyme fue de aproximadamente 33 semanas en adultos y 10 semanas en pacientes pediátricos. La mayoría de los pacientes con AAF positivos (11 de 16 adultos y 8 de 13 pacientes pediátricos) tuvieron una respuesta baja de AAF ( $\leq 400$ ) o revirtieron a AAF negativos. Cuatro de los 16 pacientes adultos con AAF positivos y 5 de los 13 pacientes pediátricos con AAF positivos tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN) que inhibieron la actividad de la olipudasa alfa. Seis pacientes desarrollaron AcN en un momento puntual y 3 pacientes tuvieron una respuesta intermitente. Un paciente pediátrico tuvo una respuesta AAF potenciada por el tratamiento. Un paciente pediátrico experimentó una reacción anafiláctica y desarrolló AAF IgE y AAF IgG con un título máximo de 1600.

No se observó ningún efecto de los AAF sobre la farmacocinética y la eficacia de Xenpozyme en poblaciones adultas y pediátricas. Hubo un mayor porcentaje de pacientes con RAPs derivadas del tratamiento (incluidas reacciones de hipersensibilidad) en los pacientes que desarrollaron AAF durante el tratamiento en comparación con los que no lo hicieron (75,9 % frente al 41,9 %).

## Población pediátrica

A excepción de una mayor incidencia de RAPs relacionadas con hipersensibilidad en pacientes pediátricos en comparación con adultos, el perfil de seguridad de Xenpozyme en pacientes pediátricos y adultos fue similar.

## Uso a largo plazo

En general, el patrón de acontecimientos adversos observado en pacientes adultos y pediátricos en el uso a largo plazo fue coherente con el observado durante el primer año de tratamiento.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Se han notificado casos de sobredosis de Xenpozyme en pacientes pediátricos durante el escalado de dosis. Algunos de estos pacientes experimentaron reacciones adversas graves dentro de las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento, incluyendo la muerte. Los principales hallazgos clínicos incluyeron insuficiencia respiratoria, hipotensión, elevaciones marcadas en las pruebas de función hepática y sangrado gastrointestinal.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis por Xenpozyme. En caso de sobredosis, se debe suspender inmediatamente la perfusión y se debe vigilar estrechamente al paciente en un entorno hospitalario para detectar la aparición de RAPs, incluidas reacciones de fase aguda. Para el manejo de las reacciones adversas, ver secciones 4.4 y 4.8.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, Enzimas, código ATC: A16AB25

#### Mecanismo de acción

La olipudasa alfa es una esfingomielinasa ácida recombinante humana que reduce la acumulación de esfingomielina (*sphingomyelin*, SM) en órganos de pacientes con déficit de esfingomielinasa ácida (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD).

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Xenpozyme se ha evaluado en 3 estudios clínicos (estudio ASCEND en pacientes adultos, estudio ASCEND-Peds en pacientes pediátricos y un estudio de extensión 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 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 como una perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

A los pacientes que recibieron Xenpozyme se les aumentó la dosis de 0,1 mg/kg a 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 grupo 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 grupo original de Xenpozyme continuaron el tratamiento.

Los pacientes inscritos en el estudio tenían una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (*diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLco)  $\leq 70$  % del valor normal predicho, un volumen del bazo  $\geq 6$  múltiplos de lo normal (MN) medido mediante resonancia magnética (RM) y puntuaciones  $\geq 5$  en la puntuación relacionada con la esplenomegalia (*splenomegaly related score*, SRS). En general, las características demográficas y de la enfermedad en el momento basal eran similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 30 años (intervalo: 18–66 años). La edad media (desviación estándar, DE) en el momento del diagnóstico de ASMD fue de 18 (18,4) años. En el momento basal, se observaron manifestaciones neurológicas en 9 de 36 pacientes adultos (25 %) compatibles con un diagnóstico clínico de ASMD tipo A/B. Los 27 pacientes restantes tenían un diagnóstico clínico compatible con ASMD tipo B.

En este estudio se incluyeron 2 variables primarias de eficacia independientes: el cambio porcentual en la DLco (en % predicho de lo normal) y el volumen del bazo (en MN), medido mediante RM, desde el momento basal hasta la semana 52.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron el cambio porcentual en el volumen hepático (en MN) y el recuento de plaquetas desde el momento basal hasta la semana 52. También se evaluaron los parámetros farmacodinámicos (niveles de ceramida y liso-esfingomielina [una forma desacilada de SM]).

Se observaron mejoras en el cambio porcentual medio en el porcentaje predicho de DLco ( $p = 0,0004$ ) y en el volumen del bazo ( $p < 0,0001$ ), así como en el volumen hepático medio ( $p < 0,0001$ ) y en el recuento de plaquetas ( $p = 0,0185$ ) en el grupo de Xenpozyme en comparación con el grupo placebo durante el periodo de análisis principal de 52 semanas. Se observó una mejora significativa en el cambio porcentual medio en el porcentaje predicho de DLco, volumen del bazo, volumen hepático y recuento de plaquetas en la semana 26 del tratamiento, la primera evaluación de la variable posterior a la dosis.

Los resultados del PAP en la semana 52 se detallan en la Tabla 6.

**Tabla 6: Valores medios (DE) de las variables de eficacia en el momento basal y cambio porcentual medio (EE) de mínimos cuadrados (MC) desde el momento basal hasta la semana 52**

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Diferencia [IC del 95 %]	Valor de p*
<b>VARIABLES PRIMARIAS</b>				
Media del % predicho de DLco en el momento basal	48,45 (10,8)	49,4 (11,0)	NP	NP
Cambio porcentual en el % predicho de DLco desde el momento basal hasta la semana 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>				
Volumen del bazo medio (MN) en el momento basal	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NP	NP
Cambio porcentual en el volumen del bazo desde el momento basal hasta la semana 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001

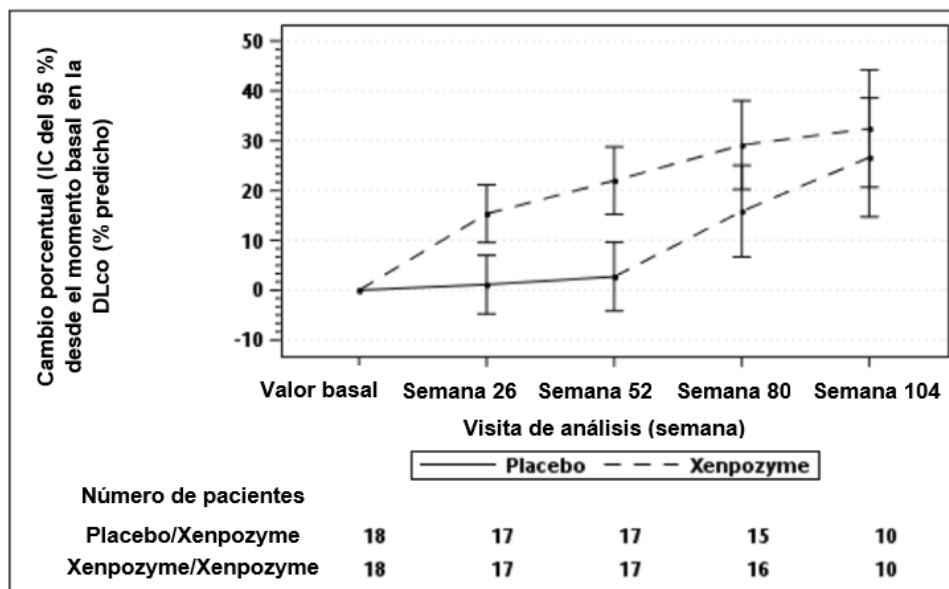
Volumen del hígado medio (MN) en el momento basal	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NP	NP
Cambio porcentual en el volumen del hígado desde el momento basal hasta la semana 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Recuento plaquetario medio (10 <sup>9</sup> /l) en el momento basal	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NP	NP
Cambio porcentual en el recuento plaquetario desde el momento basal hasta la semana 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

\*Estadísticamente significativo tras el ajuste de multiplicidad

Además, la liso-esfingomielinina que está sustancialmente elevada en el plasma de pacientes con ASMD, disminuyó significativamente, lo que refleja la reducción del contenido de esfingomielinina en el tejido. El cambio porcentual medio de MC desde el momento basal hasta la semana 52 (EE) en el nivel de liso-esfingomielinina en plasma antes de la perfusión fue del 77,7 % (3,9) en el grupo de tratamiento con Xenpozyme en comparación con el 5,0 % (4,2) en el grupo placebo. El contenido de esfingomielinina hepática, evaluado por histopatología, disminuyó en un 92,0 % (EE: 8,1) desde el momento basal hasta la semana 52 en el grupo de tratamiento con Xenpozyme (en comparación con +10,3 % (EE: 7,8) en el grupo placebo).

Diecisiete de 18 pacientes que recibieron previamente placebo y 18 de 18 pacientes tratados previamente con Xenpozyme durante 52 semanas (PAP) iniciaron o continuaron el tratamiento con Xenpozyme, respectivamente, durante 4 años. Los efectos sostenidos de Xenpozyme en las variables de eficacia hasta la semana 104 se presentan en las Figuras 1 y 2 y en la Tabla 7.

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

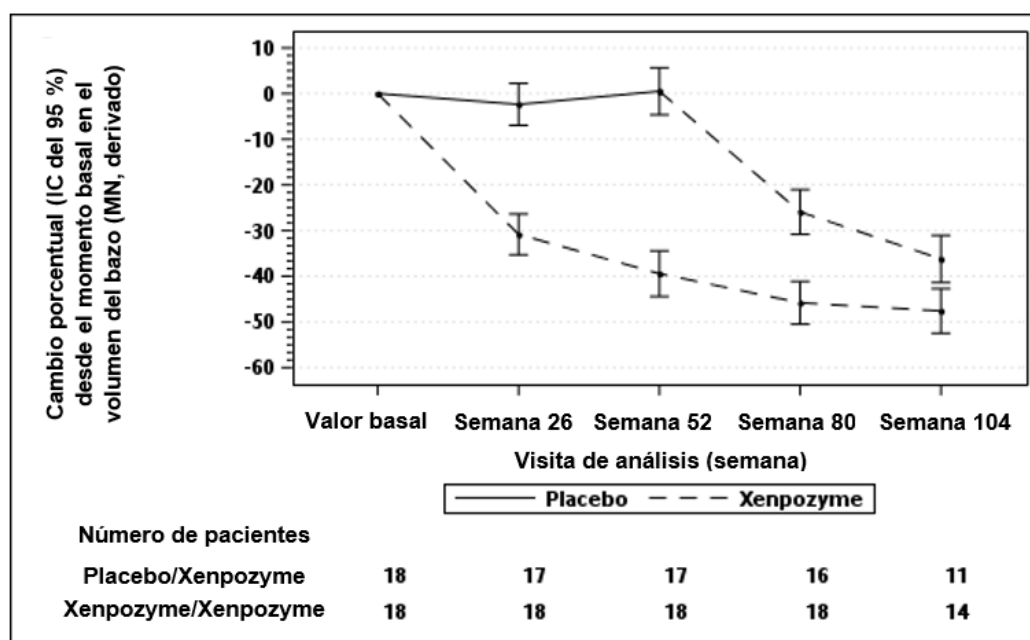


Las barras verticales representan los IC del 95 % para las medias de MC.

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 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.

**Tabla 7: Cambio porcentual medio (EE) de MC desde el momento basal hasta la semana 104 para el volumen hepático (MN) y el recuento de plaquetas ( $10^9/l$ ) en pacientes tratados con Xenpozyme durante 104 semanas**

	Grupo anterior de olipudasa alfa	
	semana 52 (inicio del PTE)	semana 104
N	17	14
Cambio porcentual en el volumen del hígado (DE)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Cambio porcentual en el recuento plaquetario (DE)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: número de pacientes

#### *Estudio de extensión en pacientes adultos*

Cinco pacientes adultos que participaron en un estudio de dosis ascendente abierto, pacientes con ASMD, continuaron el tratamiento en un estudio de extensión abierto y recibieron Xenpozyme al menos hasta > 7 años.

Se observaron mejoras sostenidas en el % predicho de DLco, los volúmenes de bazo e hígado y el recuento de plaquetas, en comparación con el momento basal, en adultos durante el transcurso del estudio (ver Tabla 8).

**Tabla 8: Cambio porcentual medio (DE) desde el momento basal hasta el mes 78 de los parámetros de eficacia**

	Mes 78 (N = 5)
Cambio porcentual en el % predicho DLco (DE)	55,3 % (48,1)
Cambio porcentual en el volumen del bazo (DE)	-59,5 % (4,7)

Cambio porcentual en el volumen del hígado (DE)	-43,7 % (16,7)
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (DE)	38,5 % (14,7)

N: número de pacientes

### Población pediátrica

El estudio ASCEND-Peds (estudio clínico en fase I/II) 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 < 18 años con ASMD (tipo A/B y B). Además, se evaluaron las variables de eficacia exploratorias relacionadas con la organomegalia, las funciones 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 de < 6 años) recibieron dosis ascendentes de Xenpozyme mediante una pauta posológica de escalado de dosis de 0,03 mg/kg a una dosis objetivo de 3 mg/kg. El tratamiento se administró como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas durante un máximo de 64 semanas.

Los pacientes inscritos en el estudio tenían un volumen del bazo  $\geq 5$  MN medido mediante RM. Los pacientes se distribuyeron en todas las edades de 1,5 a 17,5 años, con ambos sexos representados por igual. La edad media (DE) en el momento del diagnóstico de ASMD fue de 2,5 (2,5) años. En el momento basal, se observaron manifestaciones neurológicas en 8 de 20 pacientes pediátricos (40 %) compatibles con un diagnóstico clínico de ASMD tipo A/B. Los 12 pacientes restantes tenían un diagnóstico clínico compatible con ASMD tipo B.

El tratamiento con Xenpozyme dio lugar a mejoras en el cambio porcentual medio en el porcentaje predicho de DLco, los volúmenes del bazo y del hígado, los recuentos de plaquetas y la progresión del crecimiento lineal (medido mediante puntuaciones Z de estatura) en la semana 52 en comparación con el momento basal (ver Tabla 9).

**Tabla 9: Cambio porcentual medio (EE) o cambio (DE) de MC desde el momento basal hasta la semana 52 (toda la cohorte de edad) de los parámetros de eficacia**

	Valor basal (n = 20)	Semana 52 (n = 20)
Media del % predicho de DLco (DE)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Cambio porcentual en el % predicho de DLco*		32,9 (8,3)
IC del 95 %		13,4, 52,5
Media del volumen del bazo (MN) (DE)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Cambio porcentual en el volumen del bazo (en MN)		-49,2 (2,0)
IC del 95 %		-53,4, -45,0
Media del volumen del hígado (MN) (DE)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Cambio porcentual en el volumen del hígado (en MN)		-40,6 (1,7)
IC del 95 %		-44,1, -37,1
Media del recuento plaquetario ( $10^9/l$ ) (DE)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas		34,0 (7,6)
IC del 95 %		17,9, 50,1
Media de las puntuaciones Z de estatura (DE)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Cambio en las puntuaciones Z de estatura		0,6 (0,4)
IC del 95 %		(0,38, 0,73)

\*La DLco se evaluó en 9 pacientes pediátricos  $\geq 5$  años que pudieron realizar la prueba, se evaluó el cambio en la puntuación Z de estatura en 19 pacientes pediátricos.

Además, los niveles medios de ceramida y liso-esfingomielina en plasma previos a la perfusión de MC se redujeron en un 57 % (EE: 5,1) y un 87,2 % (EE: 1,3), respectivamente, en comparación con el valor basal después de 52 semanas de tratamiento.

Los efectos de Xenpozyme sobre los volúmenes del bazo e hígado, plaquetas y las puntuaciones Z de estatura se observaron en todas las cohortes de edad pediátrica incluidas en el estudio.



### Estudio de extensión en pacientes pediátricos

Veinte pacientes pediátricos que participaron en el estudio ASCEND-Peds continuaron el tratamiento en un estudio de extensión abierto y recibieron Xenpozyme al menos hasta > 5 años.

Se observaron mejoras sostenidas en los parámetros de eficacia (% predicho de DLco, volúmenes del bazo e hígado, recuentos de plaquetas, puntuaciones Z de estatura y edad ósea) en los pacientes pediátricos en el transcurso del estudio hasta el mes 48 (ver Tabla 10).

**Tabla 10: Cambio porcentual medio o cambio (DE) desde el momento basal hasta el mes 48 (cohorte de todas las edades) de los parámetros de eficacia**

	Mes 48
N	5
Cambio porcentual en el % predicho de DLco (DE)	60,3 (58,5)
N	7
Cambio porcentual en el volumen del bazo (DE)	-69,1 (4,1)
N	7
Cambio porcentual en el volumen del hígado (DE)	-55,4 (11,0)
N	5
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (DE)	35,8 (42,4)
N	5
Cambio en las puntuaciones Z de estatura (DE)	2,3 (0,8)
N	7
Cambio en la edad ósea (meses) (DE)	18,5 (19,0)

N: número de pacientes

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xenpozyme en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit de esfingomielinasa ácida (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de la olipudasa alfa se evaluó en 49 pacientes adultos con ASMD de todos los estudios clínicos, que recibieron administraciones únicas o múltiples. A la dosis de 3 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas, la media (coeficiente porcentual de variación, CV %) de 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 estacionario fue de 30,2  $\mu\text{g/ml}$  (17 %) y 607  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (20 %), respectivamente.

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

### Linealidad/No linealidad

La olipudasa alfa mostró una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis de 0,03 a 3 mg/kg. Tras una pauta posológica de escalado de dosis de 0,1 a la dosis de mantenimiento de 3 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas, se produjo una acumulación mínima en los niveles plasmáticos de olipudasa alfa.

### Poblaciones especiales

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olipudasa alfa según el sexo.

El análisis farmacocinético de la población indicó que la exposición en pacientes asiáticos (n=2) y de otras razas (n=2) estuvo dentro de los intervalos de exposición observados para pacientes caucásicos.

### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)

El análisis farmacocinético de la población no indicó una diferencia en la exposición en pacientes de edad avanzada (solo 2 pacientes entre 65 y 75 años se incluyeron en estudios clínicos con Xenpozyme).

### Pacientes pediátricos

La FC de olipudasa alfa se evaluó en 20 pacientes pediátricos, incluidos 4 pacientes adolescentes, 9 pacientes niños y 7 pacientes niños/lactantes (Tabla 11). Las exposiciones a olipudasa alfa fueron menores en los pacientes pediátricos en comparación con las de los pacientes adultos. Sin embargo, estas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes.

**Tabla 11: 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/lactantes con ASMD**

Grupo de edad	Edad (años)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-τ</sub> (µg.h/ml)
Adolescente (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Niño (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Niño/lactante (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 de la población.

AUC<sub>0-τ</sub>: área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de administración; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; n: número total de pacientes.

### *Insuficiencia hepática*

La olipudasa alfa es una proteína recombinante y se espera que se elimine mediante degradación proteolítica. Por lo tanto, no se espera que la función hepática alterada afecte a la farmacocinética de olipudasa alfa.

### *Insuficiencia renal*

En el estudio ASCEND se incluyeron cuatro pacientes (11,1 %) con insuficiencia renal leve (60 ml/min  $\leq$  aclaramiento de creatinina < 90 ml/min). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olipudasa alfa en pacientes con insuficiencia renal leve. Se desconoce el impacto de la insuficiencia renal de moderada a grave en la farmacocinética de olipudasa alfa. No se espera que la olipudasa alfa se elimine mediante excreción renal. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal afecte a la farmacocinética de olipudasa alfa.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y toxicidad a dosis repetidas realizados en animales de tipo salvaje (ratones, ratas, conejos, perros y monos) a niveles de dosis 10 veces por encima de la dosis humana máxima recomendada (DHMR). No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de la olipudasa alfa.

En ratones knockout de la esfingomielinasa ácida (*acid sphingomyelinase knockout, ASMKO*) (un modelo de enfermedad para ASMD), se observó mortalidad después de una administración de dosis únicas de olipudasa alfa  $\geq 3,3$  veces superiores a la DHMR como una inyección intravenosa en bolo. Sin embargo, los estudios de dosis repetidas muestran que la administración de olipudasa alfa a través de una pauta posológica de escalado de dosis no produjo mortalidad relacionada con el compuesto y redujo la gravedad de otros hallazgos de toxicidad hasta la dosis más alta ensayada de 10 veces la DHMR.

Se observó un aumento de la incidencia de exencefalia cuando se trató a ratones preñados diariamente con olipudasa alfa a niveles de exposición inferiores a la exposición humana a la dosis terapéutica de mantenimiento y frecuencia recomendadas. Esta incidencia fue ligeramente superior a los datos históricos de control. Se desconoce la relevancia de esta observación para los humanos. La administración intravenosa diaria de olipudasa alfa a conejas preñadas no produjo malformaciones o variaciones fetales a exposiciones significativamente superiores a la exposición humana a la dosis terapéutica de mantenimiento y frecuencia recomendadas.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

L-metionina

Fosfato de sodio dibásico heptahidrato

Fosfato de sodio monobásico monohidrato

Sacarosa

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

60 meses.

Medicamento reconstituido

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables estéril, se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso durante un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C o 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza para la dilución inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a la dilución son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

## Medicamento diluido

Después de la dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso entre 0,1 mg/ml y 3,5 mg/ml durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, y hasta 12 horas (incluido el tiempo de perfusión) cuando se conserva a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente después de la dilución, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C seguidas de 12 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

4 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial de 5 ml (vidrio de tipo I) con tapón de liofilización de elastómero de clorobutilo siliconizado y precinto de aluminio con cápsula de plástico de cierre extraíble.

Cada envase contiene 1, 5 o 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

20 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial de 20 ml (vidrio de tipo I) con tapón de liofilización de elastómero de clorobutilo siliconizado y precinto de aluminio con cápsula de plástico de cierre extraíble.

Cada envase contiene 1, 5, 10 o 25 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los viales son para un único uso.

Las perfusiones se deben administrar de forma gradual preferiblemente utilizando una bomba de perfusión.

#### Preparación de la solución para administración

El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables estéril, diluida con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y, a continuación, administrar mediante perfusión 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 perfusión. Evitar la formación de espuma durante los pasos de reconstitución y dilución.

- 1) Determinar el número de viales que se deben reconstituir en función del peso individual del paciente y la dosis prescrita.  
 Peso del paciente (kg) × dosis (mg/kg) = dosis del paciente (en mg). Por ejemplo, cuando se usan viales de 20 mg, 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.
- 2) Sacar el número necesario de viales de la nevera y esperar durante aproximadamente de 20 a 30 minutos para permitir que alcancen la temperatura ambiente.
- 3) Reconstituir cada vial inyectando:
  - 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables estéril en el vial de 4 mg
  - 5,1 ml de agua para preparaciones inyectables estéril en el vial de 20 mg
 utilizando una técnica de adición lenta por goteo en la pared interior del vial.
- 4) Inclinar y girar cada vial suavemente. Cada vial debe dar lugar a una solución transparente e incolora de 4 mg/ml.
- 5) 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.
- 6) Extraer el volumen de solución reconstituida, correspondiente a la dosis prescrita, del número adecuado de viales y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), en una jeringa o bolsa para perfusión, dependiendo del volumen de perfusión (ver Tabla 12 para el volumen de perfusión total recomendado en función de la edad y/o peso de los pacientes).

**Tabla 12: Volúmenes de perfusión recomendados**

	Peso corporal ≥ 3 kg a < 10 kg	Peso corporal ≥ 10 kg a < 20 kg	Peso corporal ≥ 20 kg (pacientes pediátricos < 18 años)	Pacientes adultos (≥ 18 años)
Dosis (mg/kg)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)
0,03	El volumen variable variará en función del peso corporal	El volumen variable variará en función del peso corporal	5	NP
0,1	El volumen variable variará en función del peso corporal	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

- Para volúmenes finales variables de perfusión en función del peso corporal en pacientes pediátricos (ver Tabla 12):
  - Preparar una solución para perfusión a 0,1 mg/ml añadiendo 0,25 ml (1 mg) de la solución reconstituida preparada en el paso 3) y 9,75 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en una jeringa vacía de 10 ml.
  - Calcular el volumen (ml) necesario para obtener la dosis del paciente (mg).  
Ejemplo:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Instrucciones de dilución para  $5 \text{ ml} \leq \text{volumen total} \leq 20 \text{ ml}$  utilizando una jeringa:
  - Inyectar el volumen necesario de la solución reconstituida lentamente en la pared interior de la jeringa vacía.
  - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener el volumen de perfusión total necesario (evitar la formación de espuma dentro de la jeringa).

- Instrucciones de dilución para un volumen total  $\geq 50$  ml utilizando una bolsa para perfusión:
    - Bolsa para perfusión vacía:
      - Inyectar lentamente el volumen necesario de la solución reconstituida del paso 3) en la bolsa para perfusión estéril de tamaño adecuado.
      - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener el volumen de perfusión total necesario (evitar la formación de espuma dentro de la bolsa).
    - Bolsa para perfusión precargada:
      - Extraer de la bolsa para perfusión precargada con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) el volumen de solución salina normal para obtener un volumen final tal como se especifica en la Tabla 12.
      - Añadir lentamente el volumen necesario de la solución reconstituida en el paso 3) en la bolsa para perfusión (evitar la formación de espuma dentro de la bolsa).
- 7) Invertir suavemente la jeringa o la bolsa para perfusión para mezclar. No agitar. Debido a que se trata de una solución proteica, se produce ocasionalmente una ligera floculación (descrito como fibras translúcidas delgadas) después de la dilución.
  - 8) La solución diluida se debe filtrar a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  de baja unión a proteínas en línea durante la administración.
  - 9) Una vez finalizada la perfusión, la vía de perfusión se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) utilizando la misma velocidad de perfusión que la utilizada en la última parte de la perfusión.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi B.V.  
Paasheувelweg 25  
1105 BP Ámsterdam  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 24 junio 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Patheon Biologics  
4766 LaGuardia Drive  
Saint Louis  
Missouri  
63134  
Estados Unidos

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irlanda

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Xenpozyme en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo tiene como objetivo minimizar los problemas específicos de seguridad.

El TAC garantizará que en cada estado miembro donde se comercialice Xenpozyme, todos los profesionales sanitarios (PS) y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban, dispensen o usen Xenpozyme tengan acceso/se les proporcione el siguiente mensaje informativo para que lo distribuyan a través de organismos profesionales:

- Materiales informativos para los profesionales sanitarios (PS)
- Materiales informativos para el paciente/cuidador

1. Materiales informativos para los PS:

- 1.1. Guía del PS para PS en el entorno de perfusión domiciliario, incluido el personal de enfermería:

La guía del PS incluye los siguientes elementos clave:

- En la portada, información de contacto del centro/médico prescriptor/tratante con el que se puede contactar en cualquier momento.
- Recordatorio de leer el resumen de las características del producto (*summary of product characteristics*, SmPC) antes de iniciar el tratamiento.
- Para garantizar la concienciación sobre el riesgo de inmunogenicidad, su seguimiento y manejo, la guía incluye lo siguiente:
  - Requisitos de que los PS/enfermeros que realicen la perfusión domiciliaria deben estar capacitados para tomar medidas de emergencia y deben tener equipos de reanimación listos antes de iniciar el tratamiento.
  - Información sobre los signos y síntomas de las reacciones asociadas a la perfusión (RAPs), hipersensibilidad grave o anafilaxia y las acciones recomendadas para el manejo de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) si se producen.
  - Recordatorio de utilizar solo la dosis de mantenimiento (mg/kg) prescrita por el médico tratante/prescriptor.
- Instrucciones para contactar con el médico prescriptor/tratante si el paciente experimenta signos/síntomas de RAPs, hipersensibilidad, anafilaxia o si una o más perfusiones se omiten o se retrasan.
- Evaluación médica del paciente previa a la administración de la perfusión en el domicilio.
- Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria incluido el equipo, pretratamiento y tratamientos de emergencia.
- Detalles e instrucciones sobre la preparación, reconstitución, dilución y administración del producto para prevenir el riesgo de errores de medicación. Una plantilla de cálculo para preparar la solución para perfusión según la dosis de mantenimiento prescrita y el peso corporal del paciente con instrucciones para registrar el cálculo y la fecha de perfusión.
- La plantilla de cálculo se puede utilizar como base para registrar los detalles de la perfusión en la historia clínica del paciente.
- Recordatorio para comprobar si se requieren suministros adicionales.

2. Materiales informativos para el paciente:

- 2.1 Tarjeta de información para el paciente para pacientes/cuidadores

La tarjeta de información para el paciente incluye los siguientes elementos:

- Instrucciones a los pacientes/cuidadores para que busquen atención médica urgente si aparecen o empeoran cualquiera de los signos y síntomas de las RAPs, hipersensibilidad grave o anafilaxia enumerados en la tarjeta, durante y después de la perfusión, y que informen del acontecimiento al médico tratante/prescriptor.
- Información de contacto del centro/médico prescriptor/tratante con el que se puede contactar en cualquier momento.
- Recordatorio a las mujeres en edad fértil (*women of childbearing potential*, WOCBP) para discutir con el médico prescriptor/tratante la necesidad de medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días siguientes a la última dosis si se interrumpe Xenpozyme.
- Recordatorio a las WOCBP para que contacten con su médico prescriptor/tratante si sospechan que pueden estar embarazadas o planean un embarazo.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
olipudasa alfa

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 4 mg de olipudasa alfa.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:

L-metionina

Fosfato de sodio dibásico heptahidrato

Fosfato de sodio monobásico monohidrato

Sacarosa

Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

5 viales

10 viales

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.

Para más información, escanee el código QR o visite [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi)

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar inmediatamente después de la dilución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi B.V.  
Paasheувelweg 25  
1105 BP Ámsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1659/005 1 vial  
EU/1/22/1659/006 5 viales  
EU/1/22/1659/007 10 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado  
olipudasa alfa  
Vía IV después de la reconstitución y dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

4 mg

**6. OTROS**

Sanofi B.V.-NL

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión  
olipudasa alfa

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 20 mg de olipudasa alfa.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:

L-metionina

Fosfato de sodio dibásico heptahidrato

Fosfato de sodio monobásico monohidrato

Sacarosa

Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial

5 viales

10 viales

25 viales

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.

Para más información, escanee el código QR o visite [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi)

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar inmediatamente después de la dilución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi B.V.  
Paasheувelweg 25  
1105 BP Ámsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado  
olipudasa alfa  
Vía IV después de la reconstitución y dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

20 mg

**6. OTROS**

Sanofi B.V.-NL

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Xenpozyme 4 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Xenpozyme 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión olipudasa alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Xenpozyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Xenpozyme
3. Cómo se administra Xenpozyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xenpozyme
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Xenpozyme y para qué se utiliza

##### Qué es Xenpozyme

Xenpozyme contiene una enzima llamada olipudasa alfa.

##### Para qué se utiliza Xenpozyme

Xenpozyme se utiliza para tratar un trastorno hereditario llamado déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD). Se utiliza en niños y adultos con ASMD de tipos A/B o B para tratar los signos y síntomas de ASMD no relacionados con el cerebro.

##### Cómo funciona Xenpozyme

Los pacientes con ASMD carecen de una versión que funcione correctamente de la enzima esfingomielinasa ácida. Esto provoca la acumulación de una sustancia llamada esfingomielina, que daña órganos como el bazo, el hígado, el corazón, los pulmones y la sangre. La olipudasa alfa actúa de la misma forma que lo haría la enzima natural, por lo que actúa como sustituto, reduciendo la acumulación de esfingomielina en los órganos y tratando los signos y síntomas.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Xenpozyme

##### No se le debe administrar Xenpozyme:

- Si ha experimentado reacciones alérgicas (anafilácticas) potencialmente mortales a la olipudasa alfa (ver sección “Advertencias y precauciones” a continuación) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Puede tener efectos adversos llamados reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) que pueden ser causados por la perfusión (goteo) del medicamento. Pueden ocurrir mientras se le administra Xenpozyme o en las 24 horas después de la perfusión.

Pueden incluir reacciones alérgicas (ver sección 4) y síntomas como dolor de cabeza, erupción elevada y con picor (habones), fiebre, náuseas, vómitos y picor en la piel.

Si cree que está teniendo una RAP, **informe a su médico inmediatamente.**

Si tiene una reacción alérgica grave durante la perfusión, su médico interrumpirá la perfusión y le proporcionará el tratamiento médico adecuado. Su médico decidirá sobre los riesgos y beneficios de administrarle más dosis de Xenpozyme.

Si tiene una RAP leve o moderada, su médico o enfermero pueden detener temporalmente la perfusión, reducir la velocidad de perfusión y/o reducir la dosis.

Su médico también puede administrarle (o haberle administrado) otros medicamentos para prevenir o controlar las reacciones alérgicas.

Su médico pedirá análisis de sangre para comprobar cómo funciona su hígado (midiendo los niveles de sus enzimas hepáticas) antes de iniciar el tratamiento y, a continuación, a intervalos regulares a medida que se ajustan las dosis (ver sección 3).

### **Otros medicamentos y Xenpozyme**

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

No hay experiencia con el uso de Xenpozyme en mujeres embarazadas. Xenpozyme puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer durante el embarazo. Solo se debe usar Xenpozyme durante el embarazo si es claramente necesario. Las mujeres que se pueden quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días siguientes a la última dosis si se interrumpe Xenpozyme.

Se desconoce si Xenpozyme pasa a la leche materna humana. Se detectó Xenpozyme en la leche animal. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de hacerlo. Su médico le ayudará entonces a decidir si es necesario interrumpir la lactancia o la administración de Xenpozyme, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Xenpozyme para la madre.

### **Conducción y uso de máquinas**

Xenpozyme puede tener una influencia leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que usted puede experimentar una bajada de la presión arterial (lo que puede hacer que se sienta mareado).

### **Xenpozyme contiene sodio**

Este medicamento contiene 0,60 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial de 4 mg o 3,02 mg de sodio por vial de 20 mg. Esto equivale al 0,03 % y 0,15 %, respectivamente, de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto o un adolescente y  $\leq 0,08$  % y  $\leq 0,38$  %, respectivamente, de la ingesta diaria aceptable de sodio máxima para niños menores de 16 años de edad.

## **3. Cómo se administra Xenpozyme**

Xenpozyme se le administrará en forma de goteo (perfusión) bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de ASMD u otras enfermedades metabólicas.

La dosis que recibe se basa en su peso corporal y se le administrará cada dos semanas. El tratamiento se inicia con una dosis baja del medicamento, que se aumenta gradualmente.



La perfusión normalmente dura alrededor de 3 a 4 horas; pero puede ser más corta o más larga según el criterio de su médico, y puede ser más corta durante el periodo en que se aumenta su dosis.

#### Pacientes adultos

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,1 mg por cada kg de peso corporal. Esta se aumenta de forma planificada con cada dosis posterior, hasta alcanzar la dosis recomendada de 3 mg por cada kg de peso corporal cada 2 semanas. Por lo general, se tarda hasta 14 semanas en alcanzar la dosis recomendada, pero este tiempo puede ser más largo según el criterio de su médico.

#### Niños

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,03 mg por cada kg de peso corporal. Las dosis posteriores se deben aumentar de forma planificada hasta la dosis recomendada de 3 mg por cada kg de peso corporal cada 2 semanas. Por lo general, se tarda hasta 16 semanas en alcanzar la dosis recomendada, pero este tiempo puede ser más largo según el criterio de su médico.

#### Perfusión domiciliaria

Su médico puede considerar la perfusión de Xenpozyme en casa si usted está recibiendo una dosis estable y tolera bien sus perfusiones. La decisión de pasar a la perfusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y la recomendación de su médico. Si tiene un efecto adverso durante una perfusión de Xenpozyme, la persona que le administra su perfusión en casa puede interrumpir la perfusión e iniciar el tratamiento médico adecuado.

#### Instrucciones para el uso adecuado

Xenpozyme se administra por perfusión intravenosa (un goteo en una vena). Se suministra en forma de polvo que se mezclará con agua estéril antes de su administración.

#### **Si recibe más Xenpozyme del que debe**

Informe a su médico inmediatamente si sospecha un cambio con respecto a su perfusión habitual.

#### **Si se omite una perfusión de Xenpozyme**

Es importante que reciba la perfusión cada 2 semanas. Se considera que se ha omitido una perfusión si no se administra dentro de los 3 días posteriores a la perfusión programada. Dependiendo del número de dosis omitidas, su médico puede tener que volver a empezar desde una dosis más baja.

Si ha omitido una perfusión o no puede asistir a una cita programada, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) mientras los pacientes recibían el medicamento o en las 24 horas después de la perfusión.

Los efectos adversos más graves pueden incluir reacciones alérgicas graves repentinas, erupción elevada y con picor (habones), erupción, aumento de las enzimas del hígado y latidos del corazón irregulares.

Debe informar a su médico inmediatamente si experimenta una RAP o una reacción alérgica.

Si tiene una reacción a la perfusión, es posible que se le administren medicamentos adicionales para tratar o ayudar a prevenir futuras reacciones. Si la reacción a la perfusión es grave, su médico puede interrumpir la perfusión de Xenpozyme y comenzar a administrar un tratamiento médico adecuado.

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

- Dolor de cabeza
- Fiebre - temperatura corporal elevada
- Erupción elevada y con picor (habones)
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor abdominal (vientre)
- Dolores musculares
- Picor en la piel
- Análisis de sangre con valores aumentados debidos a la inflamación

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Erupción (diferentes tipos de erupción a veces con picor)
- Dolor en la parte superior del vientre
- Fatiga
- Análisis de sangre anormales debido a la función del hígado
- Diarrea
- Enrojecimiento de la piel
- Dolor de articulaciones
- Dolor de espalda
- Escalofríos
- Dificultad para respirar
- Malestar abdominal
- Dolor de huesos
- Dolor
- Presión arterial baja
- Latidos del corazón fuertes que pueden ser rápidos o irregulares
- Latidos del corazón rápidos
- Dolor de hígado
- Reacciones alérgicas graves
- Sensación de mucho calor
- Irritación de la garganta y la laringe
- Opresión e hinchazón de la garganta
- Sibilancias (dificultad para respirar)
- Lesiones en la piel (como lesiones sólidas elevadas o planas de color rojo)
- Hinchazón rápida debajo de la piel en zonas como la cara, la garganta, los brazos y las piernas, que puede poner en peligro la vida si la hinchazón de la garganta bloquea las vías respiratorias
- Dolor de estómago
- Ojos rojos o con picor
- Molestias en los ojos
- Debilidad
- Análisis de sangre anormales debido a la inflamación
- Reacciones relacionadas con el lugar del catéter, que incluyen dolor, picor o hinchazón

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Xenpozyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Xenpozyme después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, la solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Después de la dilución, la solución se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguida de 12 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Xenpozyme

El principio activo es olipudasa alfa. Un vial contiene 4 mg o 20 mg de olipudasa alfa.

Los demás componentes son:

- L-metionina
- Fosfato de sodio dibásico heptahidrato
- Fosfato de sodio monobásico monohidrato
- Sacarosa

ver sección 2 Xenpozyme contiene sodio

### Aspecto del producto y contenido del envase

Xenpozyme es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial (4 o 20 mg/vial).

El polvo es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Después de mezclarlo con agua estéril, es una solución transparente e incolora. La solución se debe diluir aún más antes de la perfusión.

### Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### 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

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis 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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: + 31 20 245 4000

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

## Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo y en la página web: [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi), o escaneando el código QR que se incluye a continuación (también incluido en el embalaje exterior) con un smartphone.

<espacio reservado para el código QR>

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

### Preparación de la solución para administración

El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables estéril, diluida con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y, a continuación, administrar mediante perfusión 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 perfusión. Evitar la formación de espuma durante los pasos de reconstitución y dilución.

- 1) Determinar el número de viales que se deben reconstituir en función del peso individual del paciente y la dosis prescrita.  
Peso del paciente (kg) × dosis (mg/kg) = dosis del paciente (en mg). Por ejemplo, cuando se usan viales de 20 mg, 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.
- 2) Sacar el número necesario de viales de la nevera y esperar durante aproximadamente de 20 a 30 minutos para permitir que alcancen la temperatura ambiente.
- 3) Reconstituir cada vial inyectando:  
1,1 ml de agua para preparaciones inyectables estéril en el vial de 4 mg  
5,1 ml de agua para preparaciones inyectables estéril en el vial de 20 mg  
utilizando una técnica de adición lenta por goteo en la pared interior del vial.
- 4) Inclinar y girar cada vial suavemente. Cada vial debe dar lugar a una solución transparente e incolora de 4 mg/ml.
- 5) 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.
- 6) Extraer el volumen de solución reconstituida, correspondiente a la dosis prescrita, del número adecuado de viales y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), en una jeringa o bolsa para perfusión, dependiendo del volumen de perfusión (ver Tabla 1 para el volumen de perfusión total recomendado en función de la edad y/o peso de los pacientes).

Tabla 1: Volúmenes de perfusión recomendados

	Peso corporal ≥ 3 kg a < 10 kg	Peso corporal ≥ 10 kg a < 20 kg	Peso corporal ≥ 20 kg (pacientes pediátricos < 18 años)	Pacientes adultos (≥ 18 años)
Dosis (mg/kg)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)	Volumen total de perfusión (ml)

0,03	El volumen variable variará en función del peso corporal	El volumen variable variará en función del peso corporal	5	NP
0,1	El volumen variable variará en función del peso corporal	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

- Para volúmenes finales variables de perfusión en función del peso corporal en pacientes pediátricos (ver Tabla 1):
    - Preparar una solución para perfusión a 0,1 mg/ml añadiendo 0,25 ml (1 mg) de la solución reconstituida preparada en el paso 3) y 9,75 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en una jeringa vacía de 10 ml.
    - Calcular el volumen (ml) necesario para obtener la dosis del paciente (mg).  
Ejemplo:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
  - Instrucciones de dilución para  $5 \text{ ml} \leq \text{volumen total} \leq 20 \text{ ml}$  utilizando una jeringa:
    - Inyectar el volumen necesario de la solución reconstituida lentamente en la pared interior de la jeringa vacía.
    - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener el volumen de perfusión total necesario (evitar la formación de espuma dentro de la jeringa).
  - Instrucciones de dilución para un volumen total  $\geq 50 \text{ ml}$  utilizando una bolsa para perfusión:
    - Bolsa para perfusión vacía:
      - Inyectar lentamente el volumen necesario de la solución reconstituida del paso 3) en la bolsa para perfusión estéril de tamaño adecuado.
      - Añadir lentamente la cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para obtener el volumen de perfusión total necesario (evitar la formación de espuma dentro de la bolsa).
    - Bolsa para perfusión precargada:
      - Extraer de la bolsa para perfusión precargada con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) el volumen de solución salina normal para obtener un volumen final tal como se especifica en la Tabla 1.
      - Añadir lentamente el volumen necesario de la solución reconstituida en el paso 3) en la bolsa para perfusión (evitar la formación de espuma dentro de la bolsa).
- 7) Invertir suavemente la jeringa o la bolsa para perfusión para mezclar. No agitar. Debido a que se trata de una solución proteica, se produce ocasionalmente una ligera floculación (descrito como fibras translúcidas delgadas) después de la dilución.
- 8) La solución diluida se debe filtrar a través de un filtro de  $0,2 \mu\text{m}$  de baja unión a proteínas en línea durante la administración.
- 9) Una vez finalizada la perfusión, la vía de perfusión se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) utilizando la misma velocidad de perfusión que la utilizada en la última parte de la perfusión.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para olipudasa alfa, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre reacciones asociadas a la perfusión parcialmente graves procedentes de fuentes clínicas y de profesionales sanitarios, incluidos cuatro casos de sobredosis en niños debido a errores con respecto a la pauta posológica de escalado de dosis, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen olipudasa alfa se debe modificar en consecuencia.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para olipudasa alfa, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) olipudasa alfa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.