Cablivi®
caplacizumab

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cablivi 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 10 mg di caplacizumab*. Ogni siringa preriempita di solvente contiene 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. * Caplacizumab è un nano anticorpo bivalente umanizzato ottenuto dall'*Escherichia coli* con la tecnologia del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. Polvere liofilizzata bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cablivi è indicato negli adulti e negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg per il trattamento degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di Cablivi deve essere avviato e seguito da medici con esperienza nella gestione di pazienti con microangiopatie trombotiche. Posologia *Prima dose* Iniezione endovenosa di 10 mg di caplacizumab prima della plasmaferesi. *Dosi successive* Somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea dopo il completamento di ciascuna aferesi per tutta la durata del trattamento aferetico quotidiano, seguita da un'iniezione sottocutanea giornaliera di 10 mg di caplacizumab nei 30 giorni successivi all'interruzione del trattamento aferetico quotidiano. Se al termine di questo periodo si riscontrano evidenze di malattia immunologica non risolta, si raccomanda di ottimizzare il regime immunosoppressivo e continuare la somministrazione giornaliera di 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea fino a quando i segni della malattia immunologica di base si risolvono (ad es. normalizzazione protratta nel tempo del livello di attività di ADAMTS13). Nel programma di sviluppo clinico, caplacizumab è stato somministrato giornalmente fino a 71 giorni consecutivamente. Sono disponibili dati su caplacizumab relativi al ritrattamento (vedere paragrafo 5.1). *Dose dimenticata* La prima dose di caplacizumab deve essere somministrata per via endovenosa prima della plasmaferesi iniziale. Se la somministrazione della prima dose endovenosa di caplacizumab viene saltata e la plasmaferesi è già stata eseguita, la prima dose di caplacizumab deve comunque essere somministrata per via endovenosa dopo il completamento della plasmaferesi e la dose successiva deve essere somministrata per via sottocutanea il giorno seguente, secondo il consueto schema posologico. Nell'eventualità che una dose di Cablivi venga saltata, può essere somministrata entro 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario previsto per la somministrazione, NON somministrare la dose dimenticata e somministrare la dose successiva secondo il consueto schema posologico. *Popolazioni speciali* *Compromissione renale* Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica* Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Vedere paragrafo 4.4 per particolari precauzioni nei pazienti con compromissione epatica severa. *Anziani* Sebbene l'esperienza sull'uso di caplacizumab negli anziani sia limitata, non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose o di precauzioni speciali nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). *Popolazione pediatrica* La sicurezza e l'efficacia di caplacizumab nella popolazione pediatrica non sono state stabilite in studi clinici. La posologia di Cablivi negli adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg è la stessa degli adulti (vedere la sezione 5.2). Non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia di Cablivi per pazienti pediatrici con peso corporeo inferiore a 40 kg. Modo di somministrazione La prima dose di Cablivi deve essere somministrata mediante iniezione endovenosa. Le dosi successive devono essere somministrate mediante iniezione sottocutanea in addome. Evitare l'iniezione nell'area circostante l'ombelico e non somministrare iniezioni consecutive nello stesso quadrante addominale. I pazienti, o le persone che li assistono, possono iniettare il medicinale dopo avere ricevuto un'adeguata formazione nella tecnica di iniezione sottocutanea. Per le istruzioni sulla ricostituzione di Cablivi prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità Al fine di migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati. Sanguinamento Cablivi aumenta il rischio di sanguinamento. Casi di emorragie maggiori, comprese emorragie pericolose per la vita ed emorragie fatali, sono stati riportati in pazienti in trattamento con caplacizumab, principalmente in pazienti che assumevano in concomitanza agenti antipiastrinici o anticoagulanti. Caplacizumab deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni di base che possono predisporli a un rischio maggiore di sanguinamento. In caso di sanguinamento clinicamente significativo, il trattamento con Cablivi deve essere interrotto. Se necessario, considerare l'uso di concentrati del fattore di von Willebrand per la correzione dell'emostasi. Cablivi deve essere riavviato solo su consiglio di un medico con esperienza nella gestione delle microangiopatie trombotiche. Se viene ripreso Cablivi, è necessario monitorare attentamente i segni di sanguinamento. *In caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, agenti antipiastrinici, agenti trombolitici o eparina* Il rischio di sanguinamento aumenta con l'uso concomitante di Cablivi con altri medicinali che influenzano l'emostasi e la coagulazione. L'inizio o la continuazione del trattamento con anticoagulanti orali (ad es. antagonisti della vitamina K o anticoagulanti orali diretti [*direct oral anticoagulants*, DOAC] come inibitori della trombina o inibitori del fattore Xa), agenti antipiastrinici, agenti trombolitici come urochinasi, attivatore tissutale del plasminogeno (*tissue plasminogen activator*, t-PA) (ad es. alteplase) o eparina richiedono un'attenta valutazione e un attento monitoraggio clinico. *Nei pazienti con coagulopatie* A causa del potenziale aumento del rischio di sanguinamento, nei pazienti con coagulopatie preesistenti (per es. emofilia, altri deficit dei fattori della coagulazione) l'uso di Cablivi deve essere accompagnato da un attento monitoraggio

clinico. *Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico* Se un paziente deve sottoporsi a chirurgia elettiva, procedura odontoiatrica invasiva o altri interventi invasivi, il paziente deve essere avvisato di informare il medico o il dentista che sta usando caplacizumab e si raccomanda di sospendere il trattamento per almeno 7 giorni prima dell'intervento pianificato. Il paziente deve inoltre informare il medico che supervisiona il trattamento con caplacizumab dell'intervento pianificato. Dopo che il rischio di sanguinamento chirurgico si è risolto e caplacizumab è stato ripreso, il paziente deve essere monitorato attentamente per rilevare eventuali segni di sanguinamento. Qualora fosse necessario un intervento chirurgico d'urgenza, si raccomanda l'uso di concentrati del fattore di von Willebrand per la correzione dell'emostasi. Compromissione epatica severa Non è stato condotto alcuno studio formale di caplacizumab in pazienti con compromissione epatica severa acuta o cronica e non sono disponibili dati sull'uso di caplacizumab in queste popolazioni. L'uso di Cablivi in questa popolazione richiede una valutazione del rapporto rischio/beneficio e un attento monitoraggio clinico. Contenuto di sodio Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione per la valutazione dell'uso di caplacizumab con anticoagulanti orali (per es. antagonisti della vitamina K, anticoagulanti orali diretti [DOAC] quali gli inibitori della trombina o gli inibitori del fattore Xa), agenti antipiastrinici, agenti trombolitici come urochinasi, t-PA (ad es. alteplase) o eparina ad alto dosaggio (vedere paragrafo 4.4 *In caso di uso concomitante di anticoagulanti orali, agenti antipiastrinici, agenti trombolitici o eparina).*

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Non esistono dati relativi all'uso di caplacizumab in donne in gravidanza. Studi sulle cavie non hanno dimostrato effetti di caplacizumab sulle femmine incinte o sui feti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cablivi durante la gravidanza. Allattamento Non esistono dati relativi all'uso di caplacizumab nelle donne che allattano. Non è noto se caplacizumab sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il bambino. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità Gli effetti di caplacizumab sulla fertilità nell'uomo non sono noti. Studi tossicologici condotti su animali non hanno dimostrato alcun impatto di caplacizumab sui parametri della fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cablivi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse più frequenti osservate negli studi clinici TITAN e HERCULES erano epistassi, cefalea e sanguinamento gengivale. La reazione avversa grave più comune era l'epistassi. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); rara (≥1/10 000, <1/1 000); molto rara (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse negli studi TITAN ed HERCULES

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Infarto cerebrale
Patologie dell'occhio		Emorragia dell'occhio*
Patologie vascolari		Ematoma*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi*	Dispnea, emottisi*
Patologie gastrointestinali	Sanguinamento gengivale*	Ematemesi*, ematochezia*, melena*, emorragia del tratto gastrointestinale superiore*, emorragia delle emorroidi*, emorragia rettale*, ematoma della parete addominale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia*, emorragia vaginale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, stanchezza	Emorragia in sede di iniezione*, prurito in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Emorragia subaracnoidea*

*Sanguinamento: vedere di seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Sanguinamento* Negli studi clinici, si sono verificati sanguinamenti in diversi sistemi corporei, a prescindere dalla durata del trattamento. Nell'uso post-marketing, sono stati segnalati casi di emorragie maggiori, comprese

emorragie pericolose per la vita ed emorragie fatali in pazienti in trattamento con caplacizumab, principalmente in pazienti che assumevano in concomitanza agenti antipiastrinici o anticoagulanti. In caso di sanguinamento clinicamente significativo, prendere in considerazione le azioni descritte ai paragrafi 4.4 e 4.9. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, l'azione farmacologica di caplacizumab può potenzialmente esporre ad un maggiore rischio di sanguinamento. Si raccomanda un attento monitoraggio per segni e sintomi di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitrombotici, codice ATC: B01AX07. Meccanismo d'azione Caplacizumab è un nano anticorpo bivalente umanizzato composto da due elementi strutturali umanizzati identici (PMP12A2hum1), legati a livello genetico da un collegatore costituito da una tripletta di alanina, che è diretto contro il dominio A1 del fattore di von Willebrand e inibisce l'interazione tra il fattore di von Willebrand e le piastrine. Di conseguenza, caplacizumab previene l'adesione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand a più alto peso molecolare, che è caratteristica della PTT acquisita. Influisce inoltre sulla disponibilità del fattore di von Willebrand, determinando riduzioni temporanee dei livelli totali di antigene del fattore di von Willebrand e la concomitante riduzione dei livelli di attività del fattore VIII della coagulazione (FVIII:C) durante il trattamento. Effetti farmacodinamici *Inibizione del bersaglio (target)* L'effetto farmacologico di caplacizumab sull'inibizione del bersaglio è stato valutato utilizzando due biomarcatori dell'attività del fattore di von Willebrand: l'aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (*ristocetin-induced platelet aggregation*, RIPA) e il cofattore ristocetinico (*ristocetin cofactor*, RICO). La completa inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand dovuta a caplacizumab è indicata dalla riduzione dei livelli di RIPA e RICO a valori inferiori al 10% e al 20%, rispettivamente. Tutti gli studi clinici su caplacizumab hanno dimostrato una rapida diminuzione dei livelli di RIPA e/o RICO dopo l'avvio del trattamento, con recupero ai livelli basali entro 7 giorni dall'interruzione. La dose sottocutanea di 10 mg nei pazienti con PTT acquisita ha provocato la completa inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata dal fattore di von Willebrand, come evidenziato dai livelli di RICO < 20% durante il periodo di trattamento. *Disponibilità del bersaglio (target)* L'effetto farmacologico di caplacizumab sulla disponibilità del bersaglio è stato misurato usando l'antigene del fattore di von Willebrand e l'attività di coagulazione del fattore VIII (fattore VIII:C) come biomarcatori. Dopo la somministrazione ripetuta di caplacizumab, negli studi clinici è stata dimostrata una riduzione del 30-50% dei livelli dell'antigene del fattore di von Willebrand, che ha raggiunto il massimo entro 1-2 giorni di trattamento. Poiché il fattore di von Willebrand funge da trasportatore per il fattore VIII, la riduzione dei livelli dell'antigene del fattore di von Willebrand ha determinato una riduzione simile nei livelli di fattore VIII:C. La riduzione dei livelli di antigene del fattore di von Willebrand e di FVIII:C è stata transitoria, pertanto all'interruzione del trattamento i livelli sono tornati ai valori basali. Efficacia e sicurezza clinica L'efficacia e la sicurezza di caplacizumab negli adulti che hanno manifestato un episodio di PTT acquisita sono state stabilite in 3 studi randomizzati controllati: studio di fase III ALX0681-C301 "HERCULES", studio di fase III ALX0681-C302 "Post-HERCULES" e studio di fase II ALX-0681-2.1/10 "TITAN". *Efficacia Studio ALX0681-C301 (HERCULES)* In questo studio in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con un episodio di PTT acquisita sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere caplacizumab o placebo, in aggiunta all'aferesi quotidiana e all'immunosoppressione. I pazienti hanno ricevuto l'iniezione di un singolo bolo endovenoso di 10 mg di caplacizumab o placebo prima della prima aferesi dello studio. Questo è stato seguito da iniezioni sottocutanee giornaliere di 10 mg di caplacizumab o placebo dopo il completamento di ogni aferesi per la durata del periodo di trattamento aferetico quotidiano e nei 30 giorni successivi. Se al termine di questo periodo di trattamento si riscontrava una persistente attività della malattia di base (indicativa di un imminente rischio di recidiva), il trattamento poteva essere esteso su base settimanale, per un massimo di 4 settimane, con ottimizzazione dell'immunosoppressione. In caso di recidiva durante la fase di trattamento dello studio, i pazienti passavano a caplacizumab in aperto e venivano nuovamente trattati per la durata dell'aferesi quotidiana e nei 30 giorni successivi. In caso di evidenza di una persistente attività della malattia di base al termine di questo periodo di trattamento, il trattamento in aperto con caplacizumab poteva essere esteso su base settimanale, per un massimo di 4 settimane, con ottimizzazione dell'immunosoppressione. Dopo l'interruzione del trattamento, i pazienti sono stati seguiti per 1 mese. In caso di recidiva durante il periodo di follow-up (ovvero, dopo che tutti i trattamenti farmacologici dello studio erano stati interrotti), il trattamento con il farmaco dello studio non veniva riavviato e la recidiva doveva essere trattata secondo il trattamento standard. In questo studio sono stati randomizzati 145 pazienti che hanno manifestato un episodio di PTT acquisita (72 a caplacizumab e 73 a placebo). I pazienti avevano un'età compresa tra 18 e 79 anni, con una media di 46 anni. Metà dei pazienti manifestava il primo episodio di PTT acquisita. Le caratteristiche della malattia al basale erano tipiche della PTT acquisita. La durata mediana del trattamento con caplacizumab nel periodo in doppio cieco è stata di 35 giorni. Il trattamento con caplacizumab ha determinato una riduzione statisticamente significativa del tempo alla normalizzazione della conta piastrinica ($p < 0,01$). I pazienti trattati con caplacizumab avevano una probabilità 1,55 volte superiore di ottenere una normalizzazione della conta piastrinica durante lo studio, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il trattamento con caplacizumab ha determinato una riduzione del 74% nell'end-point composito della percentuale di pazienti in cui, durante il trattamento con il farmaco dello studio, si verificavano la morte correlata alla PTT acquisita (0/72; placebo 3/73), una esacerbazione della PTT acquisita (3/72; placebo 28/73) o almeno un evento tromboembolico maggiore (6/72; placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Durante il periodo di trattamento con il farmaco dello studio non si sono verificati decessi nel gruppo caplacizumab, mentre si sono verificati 3 decessi nel gruppo placebo. La percentuale di pazienti con recidiva della PTT acquisita (riacutizzazione o ricaduta) nel periodo complessivo dello studio (incluso il follow-up di 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento con il farmaco dello studio) è risultata del 67% inferiore nel gruppo caplacizumab (9/72; recidiva: 6/72) rispetto al gruppo placebo (28/73; recidiva: 0/73) ($p < 0,001$). Nessun paziente trattato con caplacizumab (0/72) è risultato refrattario al trattamento (condizione definita dall'assenza di raddoppio della conta piastrinica dopo 4 giorni di trattamento standard

e da livelli di lattato deidrogenasi [LDH] elevati), rispetto a tre pazienti trattati con placebo (3/73). Durante la fase di trattamento dello studio, il trattamento con caplacizumab ha ridotto il numero medio di giorni di aferesi, il volume di plasma utilizzato, la durata media della degenza in Unità di Terapia Intensiva e la durata media del ricovero in ospedale.

Tabella 2. Riepilogo del numero di giorni di aferesi (*plasma exchange* PE), volume totale di PE utilizzato, numero di giorni in ospedale e unità di terapia intensiva (UTI) nella popolazione ITT

		Placebo	Caplacizumab
Numero di giorni di plasmaferesi (giorni)	N Media (ES)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Volume totale di plasma utilizzato (litri)	N Media (ES)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Durata del ricovero in ospedale (giorni)	N Media (ES)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Numero di giorni in UTI	N Media (ES)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: numero di pazienti valutati; ES: Errore Standard; UTI: Unità di Terapia Intensiva.

Studio ALX0681-C302 (Post-HERCULES) Lo studio Post-HERCULES era uno studio di fase III di follow-up di 36 mesi condotto dopo HERCULES (studio principale) per valutare gli esiti a lungo termine nonché la sicurezza e l'efficacia dell'uso ripetuto di caplacizumab nei pazienti che avevano manifestato una recidiva di PTT. Complessivamente, 104 pazienti su 108 che avevano completato lo studio principale (75 che avevano ricevuto caplacizumab in HERCULES, di cui 49 senza recidive di PTT prima dell'arruolamento nel Post-HERCULES, e 29 che avevano ricevuto solo lo standard di cura (*standard of care*, SoC) in HERCULES) sono entrati nello studio Post-HERCULES in cui i pazienti hanno effettuato visite semestrali. I pazienti potevano ricevere caplacizumab in aperto (*open-label*, OL) per il trattamento di una recidiva di PTT insieme a SoC. Complessivamente, 19 pazienti hanno avuto almeno 1 recidiva di PTT e sei pazienti hanno avuto una seconda recidiva. Nei pazienti trattati con caplacizumab per una recidiva, tutti gli eventi di PTTdal primo episodio di recidiva si sono risolti o si stavano risolvendo alla fine dello studio. Il profilo di sicurezza complessivo del ritrattamento con caplacizumab era coerente con quello osservato in altri studi clinici sul PTT. Immunogenicità Negli studi clinici, fino all'11% dei pazienti ha sviluppato anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibody*, ADA) durante il trattamento. Non è stato osservato alcun impatto sull'efficacia clinica e non sono stati rilevati eventi avversi gravi associati a questa risposta da ADA. Popolazione pediatrica. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico e il paragrafo 5.2 per i risultati di studi di modelli e simulazione per pazienti pediatrici. Non vi sono dati clinici per pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di caplacizumab è stata studiata in soggetti sani dopo infusioni endovenose singole e iniezioni sottocutanee singole e ripetute. La farmacocinetica nei pazienti con PTT acquisita è stata studiata mediante iniezioni endovenose singole e iniezioni sottocutanee ripetute. La farmacocinetica di caplacizumab appare non dose-proporzionale, dato che è mediata dalla disponibilità dell'antigene. Nei volontari sani che hanno ricevuto 10 mg di caplacizumab per via sottocutanea una volta al giorno, la concentrazione massima è stata osservata a 6-7 ore post-dose e lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo la prima somministrazione, con accumulo minimo. Assorbimento Dopo la somministrazione sottocutanea, caplacizumab viene assorbito rapidamente e quasi completamente (F stimata > 0,901) nella circolazione sistemica. Distribuzione Dopo l'assorbimento, caplacizumab si lega al bersaglio e si distribuisce negli organi ben perfusi. Nei pazienti con PTT acquisita è stato stimato un volume di distribuzione centrale pari a 6,33 L. Biotrasformazione/eliminazione La farmacocinetica di caplacizumab dipende dall'espressione del fattore di von Willebrand bersaglio. Livelli maggiori di antigene del fattore di von Willebrand, come nei pazienti con PTT acquisita, aumentano la frazione del complesso farmaco-bersaglio mantenuta in circolo. Il $t_{1/2}$ di caplacizumab è quindi dipendente dalla concentrazione e dai livelli del bersaglio. Si presume che il caplacizumab legato al bersaglio venga catabolizzato nel fegato e quello non legato venga invece eliminato per via renale. Caratteristiche in gruppi specifici La farmacocinetica di caplacizumab è stata determinata mediante un'analisi della farmacocinetica di popolazione. Il peso corporeo ha influenzato la farmacocinetica di caplacizumab (vedere qui di seguito, Popolazione pediatrica). Sono state esaminate le differenze nelle diverse sottopopolazioni. Nelle popolazioni studiate, fattori quali sesso, età, gruppo sanguigno e razza non hanno influito sulla farmacocinetica di caplacizumab, in misura clinicamente significativa. *Compromissione epatica o renale* Non è stato condotto alcuno studio formale sugli effetti della compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di caplacizumab. Nel modello della PK/PD di popolazione, la funzione renale (clearance della creatinina, ClCr) ha avuto un effetto statisticamente significativo, con un aumento limitato dell'esposizione prevista (area sotto la curva allo stato stazionario, AUCss) nella compromissione renale severa. Negli studi clinici su pazienti con PTT, quelli con compromissione renale non hanno mostrato un ulteriore rischio di eventi avversi. *Popolazione pediatrica* In base ai dati combinati degli studi clinici negli adulti, è stato sviluppato un modello farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) di popolazione, che descrive l'interazione fra caplacizumab e l'antigene del fattore di von Willebrand (vWF:Ag), in popolazioni adulte differenti dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea di caplacizumab a vari dosaggi. Per i bambini da 2 a meno di 18 anni di età, sono state eseguite simulazioni in base a questo modello PK/PD che hanno predetto che l'esposizione e la soppressione di vWF:Ag sono attese essere simili a quelle negli adulti quando si usano 10 mg/die nei bambini con peso corporeo ≥40 kg e quando si usano 5 mg/die nei bambini con peso corporeo <40 kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In linea con il meccanismo d'azione, gli studi tossicologici di caplacizumab hanno dimostrato una maggiore tendenza al sanguinamento nelle cavie (tessuto sottocutaneo emorragico nei siti di iniezione) e nel macaco cinomolgo (tessuto sottocutaneo emorragico nei

siti di iniezione, epistassi, sanguinamento mestruale esagerato, ematoma nelle sedi di manipolazione degli animali o di procedure sperimentali, sanguinamento prolungato nei siti di iniezione). Inoltre, sono state osservate diminuzioni correlate alla farmacologia dell'antigene del fattore di von Willebrand, e di conseguenza del fattore VIII:C, nel macaco cinomolgo e, in misura minore per il fattore VIII:C, nelle cavie. È stato condotto uno studio sullo sviluppo embriofetale nelle cavie e non è stato segnalato alcun segno di tossicità. Uno studio di tossicocinetica di follow-up su cavie gravide ha valutato l'esposizione a caplacizumab nelle femmine e nei feti. I risultati hanno indicato l'esposizione a caplacizumab nelle femmine e, in misura molto minore, nei feti, ma non è stato segnalato alcun effetto sullo sviluppo fetale. L'esposizione del feto a caplacizumab nei primati e nell'uomo rimane incerta, poiché si ritiene che le proteine prive di una porzione Fc non possano attraversare liberamente la barriera placentare. Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno di caplacizumab, in quanto tali test non sono rilevanti per i farmaci biologici. Sulla base di una valutazione del rischio di cancerogenicità, non sono stati ritenuti necessari studi dedicati. Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare gli effetti di caplacizumab sulla fertilità maschile e femminile. Nei test di tossicità a dosi ripetute condotti sul macaco cinomolgo, non è stato osservato alcun impatto di caplacizumab sui parametri di fertilità negli animali di sesso maschile (dimensione testicolare, funzione spermatica, analisi istopatologica dei testicoli e dell'epididimo) e femminile (analisi istopatologica degli organi riproduttivi, citologia vaginale periodica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere Saccarosio - Acido citrico anidro (E 330) - Citrato trisodico diidrato (E 331) - Polisorbato 80 Solvente Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Cablivi non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto 5 anni. Soluzione ricostituita. La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 4 ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Cablivi può essere conservato ad una temperatura non superiore a 25°C per un singolo periodo massimo di 2 mesi, ma non oltre la data di scadenza. Non porre nuovamente Cablivi in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere Flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica), sigillo (alluminio) e sovracapsula (polipropilene), contenente 10 mg di caplacizumab. Solvente Siringa preriempita (cartuccia in vetro di tipo I chiusa da un tappo in gomma bromobutilica) contenente 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Dimensioni della confezione - Confezione singola contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino, 1 ago ipodermico (calibro 30) e 2 tamponi imbevuti di alcol. - Confezione multipla contenente 7 confezioni singole. - Confezione multipla contenente 7 flaconcini con polvere, 7 siringhe preriempite con solvente, 7 adattatori per flaconcino, 7 aghi ipodermici (calibro 30) e 14 tamponi imbevuti di alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione sia per via endovenosa che sottocutanea, ricostituire la polvere contenuta nel flaconcino utilizzando l'adattatore per flaconcino e tutto il solvente contenuto nella siringa preriempita. Il solvente deve essere aggiunto lentamente e miscelato delicatamente per evitare la formazione di schiuma nella soluzione. Lasciare il flaconcino con la siringa applicata su una superficie per 5 minuti a temperatura ambiente. La soluzione ricostituita è limpida, incolore o leggermente giallastra. Deve essere ispezionata visivamente per presenza di particolato. Non usare soluzioni che presentino particolati. Trasferire l'intero volume della soluzione ricostituita nella siringa di vetro e somministrare immediatamente l'intero volume della siringa (vedere paragrafo 6.3). Cablivi è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ablynx NV - Technologiepark 21 - 9052 Zwijnaarde - Belgio.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1305/001 - EU/1/18/1305/002 - EU/1/18/1305/003.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2018. Data dell'ultimo rinnovo: 17 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11/2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

CABLIVI® 10 mg 1 flaconcino polvere e solvente per soluzione iniettabile.
AIC 046989012/E.
Prezzo al pubblico (al lordo degli sconti di legge): € 7.073,14.
Regime di fornitura: RRL ricetta limitativa ripetibile (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: ematologo).

Adulti e adolescenti di età uguale a 12 anni o maggiore con peso corporeo di almeno 40 kg.
Classe di rimborsabilità: H
Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo Ex Factory come da condizioni negoziali.

Cablivi®
caplacizumab

Codice Deposito Aziendale MAT-IT-2500086 – Codice Magazzino 10100084

sanofi

Cerezyme®

imiglucerasi

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE **DEL PRODOTTO**

sanofi

Cerezyme 400U

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Cerezyme 400 Unità polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni flaconcino contiene 400 unità* di imiglucerasi**.
La soluzione ricostituita contiene 40 unità (circa 1.0 mg) di imiglucerasi per ml (400 U/10 ml).
Ogni flaconcino deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

*Una unità enzimatica (U) corrisponde alla quantità di enzima necessaria per catalizzare l'idrolisi di una micromole del substrato sintetico paranitrofenil-ß-D-glucopiranoside (pNP-Glc) in un minuto a 37°C.
**L'imiglucerasi è una forma modificata di ß-glucosidasi acida umana prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) con modifica del mannosio per l'orientamento dei macrofagi.

Eccipienti con effetti noti:
Ogni flaconcino contiene 41 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.
Cerezyme è una polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Cerezyme (imiglucerasi) è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher non neuropatica (Tipo 1) o neuropatica cronica (Tipo 3), i quali evidenzino inoltre significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia. Le manifestazioni non neurologiche della malattia di Gaucher includono una o più delle condizioni seguenti:
- anemia dopo esclusione di altri fattori causali, quali carenza di ferro;
- trombocitopenia;
- interessamento osseo dopo esclusione di altri fattori causali quali carenza di Vitamina D;
- epatomegalia o splenomegalia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La gestione della malattia deve essere seguita da medici esperti nel trattamento del morbo di Gaucher.

Posologia
A causa della eterogeneità e della natura multisistemica della malattia di Gaucher, il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base di una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della malattia. Una volta stabilita correttamente la risposta dei singoli pazienti a tutte le manifestazioni cliniche rilevanti, i dosaggi e la frequenza di somministrazione possono essere regolati con l'obiettivo di conservare i parametri ottimali già raggiunti per tutte le manifestazioni cliniche o migliorare ulteriormente i parametri clinici non ancora normalizzati.
Vari regimi posologici si sono dimostrati efficaci per alcune o per tutte le manifestazioni non neurologiche della patologia. Le dosi iniziali sino a 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane hanno dimostrato un miglioramento dei parametri ematologici e viscerali entro 6 mesi di terapia e l'uso continuato ha arrestato la progressione o ha migliorato i problemi ossei. La somministrazione di basse dosi quali 15 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha dimostrato di migliorare i parametri ematologici e l'organomegalia, ma non i parametri ossei. La frequenza normale di infusione è una volta ogni 2 settimane; si tratta della frequenza di infusione per la quale sono disponibili più dati.

Popolazione pediatrica
Non è necessaria alcuna correzione della dose per la popolazione pediatrica.
L'efficacia di Cerezyme sui sintomi neurologici dei pazienti con malattia di Gaucher neuropatica cronica non è stata stabilita con esattezza e non è possibile raccomandare uno specifico regime posologico per queste manifestazioni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione
Una volta ricostituito e diluito, il preparato viene somministrato mediante infusione endovenosa. Nelle infusioni iniziali, Cerezyme deve essere somministrato a una velocità non superiore a 0.5 unità per kg di peso corporeo al minuto. Alle successive somministrazioni, la velocità di infusione può essere aumentata, ma senza superare 1 unità per kg di peso corporeo al minuto. Gli incrementi della velocità di infusione devono avvenire sotto la supervisione di un operatore sanitario.
Per i pazienti che tollerano bene le infusioni per diversi mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Cerezyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. L'infusione di Cerezyme eseguita a domicilio dal paziente o da una persona che se ne prende cura richiede la formazione da parte di un operatore sanitario in un contesto clinicamente controllato. Il paziente o la persona che se ne prende cura verranno istruiti sulla tecnica di infusione e nella compilazione di un diario di trattamento. I pazienti che manifestano eventi avversi durante l'infusione devono immediatamente **interrompere il processo di infusione** e rivolgersi ad un operatore sanitario. Le infusioni successive potrebbero dover essere somministrate in un contesto clinicamente controllato. La dose e la velocità dell'infusione devono rimanere invariate in caso di somministrazione domiciliare e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima

della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi i pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry" (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

I dati attuali, ottenuti da uno screening ELISA seguito da un'analisi di radio immunoprecipitazione di conferma, suggeriscono che durante il primo anno di terapia, nel 15% dei pazienti trattati si sviluppano anticorpi della classe IgG anti-imiglucerasi. Sembra che i pazienti che sviluppano anticorpi della classe IgG lo facciano con maggior frequenza entro i primi 6 mesi di trattamento e raramente lo facciano dopo 12 mesi di terapia. Si suggerisce di monitorare periodicamente la formazione di anticorpi IgG anti-imiglucerasi nei pazienti in cui si sospetta una diminuzione della risposta al trattamento. I pazienti con anticorpi all'imiglucerasi hanno un rischio più elevato di sviluppare reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui un paziente dovesse manifestare una reazione che indica ipersensibilità, si consiglia di eseguire ulteriori prove sugli anticorpi anti-imiglucerasi. Come per qualsiasi prodotto proteico per infusione endovenosa, sono possibili gravi reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, anche se si verificano con una frequenza non comune. Se tali reazioni si manifestano, si raccomanda l'interruzione immediata dell'infusione di Cerezyme e l'instaurazione del trattamento medico appropriato. Vanno osservate le pratiche mediche standard in vigore per i trattamenti di emergenza. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi o sintomi di ipersensibilità verso il Ceredase (alglucerasi) devono essere trattati con cautela durante la somministrazione di Cerezyme (imiglucerasi).

Reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Associated Reactions* - IAR)

Le reazioni correlate all'infusione (IAR) come angioedema, prurito, eruzione cutanea, orticaria, fastidio al torace, brividi, stanchezza, bruciore in sede di infusione, fastidio in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione, piressia e ipertensione transitoria sono state osservate in pazienti trattati con imiglucerasi (vedere paragrafo 4.8).
Prima di somministrare Cerezyme, è necessario valutare attentamente le condizioni cliniche del paziente.
Antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi possono essere somministrati per prevenire o ridurre le IAR. Tuttavia, le reazioni correlate all'infusione possono comunque verificarsi nei pazienti dopo aver ricevuto il pre-trattamento. Se si verificano IAR lievi o moderate indipendentemente dal pre-trattamento, la riduzione della velocità di infusione o l'interruzione temporanea dell'infusione possono migliorare i sintomi. In caso di reazioni correlate all'infusione severe, deve essere presa in considerazione l'immediata interruzione della somministrazione di Cerezyme e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. Devono essere considerati i benefici e i rischi di una ripresa della somministrazione di Cerezyme a seguito di IAR severi (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

Questo medicinale contiene 41 mg sodio per flaconcino, equivalente a 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto. Viene somministrato in soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È disponibile una limitata esperienza derivante dagli esiti di 150 gravidanze (basata principalmente su segnalazioni spontanee e su revisione della letteratura), che suggerisce come l'uso di Cerezyme sia utile per controllare la malattia di Gaucher durante la gravidanza. Inoltre questi dati non evidenziano un effetto tossico teratogenico (malformativo) per il feto da parte di Cerezyme, sebbene tale evidenza sia modesta dal punto di vista statistico. In rari casi è stata riferita morte del feto, sebbene non sia chiara la sua correlazione all'uso di Cerezyme o alla malattia di Gaucher di fondo. Non sono stati eseguiti studi in animali per valutare gli effetti di Cerezyme su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale. Non è noto se Cerezyme passi attraverso la placenta al feto in gestazione.
Nelle pazienti Gaucher in gravidanza o che intendono procreare è necessario procedere a una valutazione caso per caso del rapporto rischio-beneficio del trattamento. Le pazienti con malattia di Gaucher in stato di gravidanza possono andare incontro ad un periodo di intensificazione della patologia durante la gravidanza e il puerperio. Ciò include un aumentato rischio di manifestazioni scheletriche, esacerbazione della citopenia, emorragia e maggiore bisogno di trasfusioni. È risaputo che sia la gravidanza che l'allattamento stressano l'omeostasi materna del calcio ed accelerano il turnover osseo. Ciò può contribuire al carico di malattia a livello scheletrico indotto dalla malattia di Gaucher.
Si deve consigliare alle donne naïve al trattamento di considerare l'avvio della terapia prima del concepimento, per ottimizzare lo stato di salute. Nelle donne che ricevono Cerezyme deve essere preso in considerazione il proseguimento della terapia per l'intera gravidanza. Per individuare la dose in base alle esigenze e alla risposta terapeutica della paziente è necessario un attento monitoraggio della gravidanza e delle manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher.

Allattamento al seno

Non è noto se questo principio attivo venga escreto nel latte umano, tuttavia è probabile che l'enzima venga digerito nel tratto gastrointestinale del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cerezyme non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza (comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100) e raro (≥1/10.000, <1/1.000)) nella tabella di seguito. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, parestesia		
Patologie cardiache		Tachicardia, cianosi		
Patologie vascolari		Rossore, ipotensione		Ipertensione transitoria
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse			
Patologie gatrointestinali		Vomito, nausea, crampi addominali, diarrea		
Disturbi del Sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità		Reazioni anafilattoidi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria/ angioedema, prurito, eruzione cutanea			
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, dolore dorsale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fastidio in sede di infusione, bruciore in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione, ascesso sterile in sede di infusione, fastidio al torace, febbre, irrigidimenti, stanchezza		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità (inclusa anafilassi)

Complessivamente nel 3% circa dei pazienti sono comparsi sintomi riconducibili ad una ipersensibilità verso il prodotto. L'insorgenza di questi sintomi quali parestesia, tachicardia, cianosi, rossore, ipotensione, dispnea, tosse, orticaria/angioedema, prurito, eruzione cutanea, dolore dorsale e fastidio al torace è avvenuta durante o poco dopo le infusioni (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione (IAR) come angioedema, prurito, eruzione cutanea, orticaria, fastidio al torace, brividi, stanchezza, bruciore in sede di infusione, fastidio in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione, piressia e ipertensione transitoria sono state osservate in pazienti trattati con imiglucerasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Nei pazienti sono stati usati dosaggi fino a 240 U/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: enzima-imiglucerasi (ß-glucocerebrosidasi ricombinante mirata ai macrofagi). Codice ATC: A16AB02.

Meccanismo d'azione

La malattia di Gaucher è un raro disturbo metabolico ereditario dovuto a un deficit dell'enzima lisosomiale ß-glucosidasi acida umana. Tale enzima scompone il glucosilceramide, un componente chiave della struttura lipidica delle membrane cellulari, in glucosio e ceramide. Negli individui affetti dalla malattia di Gaucher, la degradazione del glucosilceramide è insufficiente, con un conseguente accumulo di grandi quantità di tale substrato all'interno dei lisosomi dei macrofagi (denominati "cellule di Gaucher") e conducendo a una diffusa patologia secondaria.

Le cellule di Gaucher si trovano principalmente nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, oltre che occasionalmente in polmoni, reni e intestino. Clinicamente, la malattia di Gaucher presenta uno spettro fenotipico eterogeneo. Le manifestazioni più frequenti della malattia sono epatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologie scheletriche. Le anomalie scheletriche sono in genere le caratteristiche più debilitanti e invalidanti della malattia di Gaucher. Tali manifestazioni scheletriche includono infiltrazione del midollo osseo, osteonecrosi, dolore osseo e crisi ossee, osteopenia e osteoporosi, fratture patologiche e arresto della crescita. La malattia di Gaucher è associata a un incremento della produzione di glucosio e del tasso di dispendio energetico a riposo, in grado di contribuire all'affaticamento e alla cachessia. I pazienti affetti dalla malattia di Gaucher possono inoltre presentare un profilo infiammatorio di grado basso. In aggiunta, la malattia di Gaucher è stata associata a un maggiore rischio di anomalie dell'immunoglobuline, come l'iperimmunoglobulinemia, la gammopatia policlonale, la gammopatia monoclonale ad origine indeterminata (MGUS) e il mieloma multiplo. La storia naturale della malattia di Gaucher mostra in genere una progressione, con il rischio di complicazioni irreversibili che interessano nel tempo vari organi. Le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher possono influire negativamente sulla qualità di vita. La malattia di Gaucher è associata a una maggiore morbosità e a una mortalità precoce.
Segni e sintomi presenti nell'infanzia rappresentano in genere casi più gravi della malattia di Gaucher. Nei bambini, la malattia di Gaucher può causare ritardi della crescita e della pubertà.
L'ipertensione polmonare è una complicazione nota della malattia di Gaucher. I pazienti sottoposti a splenectomia hanno un rischio maggiore di ipertensione polmonare. La terapia con Cerezyme riduce la necessità di una splenectomia in gran parte dei casi, inoltre un trattamento precoce con Cerezyme è stato associato a un minore rischio di ipertensione polmonare. Si raccomanda una valutazione di routine per rilevare la presenza di ipertensione polmonare dopo la diagnosi di malattia di Gaucher e nel corso del tempo. In particolare, i pazienti a cui è stata diagnosticata un'ipertensione polmonare, devono ricevere dosaggi adeguati di Cerezyme, al fine di controllare la malattia di Gaucher sottostante così come devono essere valutati per la necessità di trattamenti aggiuntivi specifici per l'ipertensione polmonare.

Effetti farmacodinamici
L'imiglucerasi (ß-glucosidasi acida ricombinante mirata ai macrofagi) sostituisce l'attività dell'enzima mancante, idrolizzando il glucosilceramide, correggendo la patofisiologia iniziale e impedendo una patologia secondaria. Cerezyme riduce le dimensioni di milza e fegato, migliora o normalizza la trombocitopenia e l'anemia, migliora o normalizza la densità minerale ossea e il carico del midollo osseo e riduce o elimina il dolore osseo e le crisi ossee. Cerezyme riduce il tasso di dispendio energetico a riposo.
È stato mostrato che Cerezyme migliora gli aspetti fisici e psichici della qualità della vita della malattia di Gaucher. Cerezyme riduce la chitotriosidasi, un biomarker per l'accumulo di glucosilceramide nei macrofagi e per la risposta al trattamento. Nei bambini, è stato mostrato che Cerezyme consente il normale sviluppo puberale e incrementa la crescita, portando a un'altezza e a una densità minerale ossea normali in età adulta.

Efficacia e sicurezza clinica
Il tasso e l'estensione della risposta al trattamento con Cerezyme dipendono dalla dose. In genere, i miglioramenti negli organi e apparati con un tasso di ricambio più rapido, come il sistema ematopoietico, si notano molto più rapidamente rispetto a quelli con un ricambio più lento, come le ossa.
In un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry di una grande coorte di pazienti (n=528) con malattia di Gaucher di tipo 1, è stato osservato un effetto dipendente da durata e dose per il Cerezyme relativamente ai parametri ematologici e viscerali (conteggio delle piastrine, concentrazione dell'emoglobina, volume di milza e fegato) all'interno della gamma di dose da 15, 30 e 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane.
I pazienti trattati con 60 U/kg di peso corporeo ogni 2 settimane hanno mostrato un miglioramento più rapido e un maggiore effetto massimo del trattamento rispetto ai pazienti che hanno assunto le dosi inferiori.
In modo simile, in un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry della densità minerale ossea utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) in 342 pazienti, dopo 8 anni di trattamento, è stata ottenuta una densità minerale ossea normale con una dose di Cerezyme di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane, ma non con dosi inferiori di 15 e 30 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane (Wenstrup et al, 2007).
In uno studio che ha valutato 2 coorti di pazienti trattati con una dose mediana di 80 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane e una dose mediana di 30 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane, tra i pazienti con un punteggio di carico del midollo osseo ≥ 6, più pazienti nella coorte a dosaggio maggiore (33%; n=22) hanno ottenuto una riduzione nel punteggio di 2 punti dopo 24 mesi di trattamento con Cerezyme rispetto ai pazienti nella coorte a dosaggio inferiore (10%; n=13) (de Fost et al, 2006).
Il trattamento con Cerezyme a un dosaggio di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha mostrato un miglioramento nel dolore osseo dopo solo 3 mesi, una riduzione delle crisi ossee entro 12 mesi e un miglioramento nella densità minerale ossea dopo 24 mesi di trattamento (Sims et al, 2008).
L'abituale frequenza di infusione è una volta ogni due settimane (vedere paragrafo 4.2). La terapia di mantenimento con infusione ogni 4 settimane (Q4) al medesimo dosaggio cumulativo dello schema bisettimanale (Q2) è stata studiata in pazienti adulti con Malattia di Gaucher di tipo 1 residua in fase stabile. Costituivano un endpoint composto predefinito variazioni dal valore basale dei livelli di emoglobina, delle piastrine, dei volumi epatico e splenico, crisi ossee, e manifestazioni di malattia ossea; costituiva un ulteriore endpoint il raggiungimento o il mantenimento di obiettivi terapeutici stabiliti della malattia di Gaucher per i parametri ematologici e viscerali.
Il 63% dei pazienti trattati ogni 4 settimane (Q4) e l'81% di quelli infusi ogni 2 settimane (Q2) raggiungevano l'endpoint composto al mese 24.
La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.357, 0.058). L'89% dei pazienti trattati Q4 e il 100% di quelli Q2 raggiungevano l'endpoint basato sugli obiettivi terapeutici. La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.231, 0.060). Un regime d'infusione ogni 4 settimane potrebbe essere un'opzione terapeutica per alcuni pazienti con malattia di Gaucher residua in fase stabile, ma i dati clinici a supporto sono limitati. Non sono stati effettuati studi controllati per valutare l'efficacia di Cerezyme sulle manifestazioni neurologiche della malattia. Pertanto non si possono trarre conclusioni sull'effetto della terapia enzimatica sostitutiva sulle manifestazioni neurologiche della malattia.
Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry". I dati dei pazienti verranno raccolti in modo anonimo. Gli obiettivi del "ICGG Gaucher Registry" sono quelli di migliorare la comprensione del morbo di Gaucher e di valutare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva con conseguente miglioramento della sicurezza ed efficacia dell'uso di Cerezyme.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Durante 1 ora di infusione endovenosa di quattro dosi (7.5, 15, 30, 60 U/kg) di imiglucerasi una condizione di equilibrio in cui l'attività enzimatica è costante viene raggiunta in 30 minuti. Dopo l'infusione, l'attività enzimatica plasmatica diminuisce rapidamente con una emivita di 3.6 – 10.4 minuti. La clearance plasmatica varia tra 9.8 e 20.3 ml/min/kg (media ± DS 14.5 ± 4.0 l/min/kg).
Il volume di distribuzione corretto in base al peso varia da 0.09 a 0.15 l/kg (media ± DS 0.12 ± 0.02 l/kg). Queste variabili non sembrano essere influenzate dalla dose e dalla durata dell'infusione. Tuttavia, sono stati studiati solo 1 o 2 pazienti per ciascun livello di dose e per velocità di infusione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo,
sodio citrato (per regolare il pH),
acido citrico monoidrato (per regolare il pH),
polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità
Flaconcini intatti:
3 anni.

Soluzione diluita:
Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, la conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso saranno di responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2ºC-8ºC, al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione
Cerezyme è fornito in flaconcini di vetro borosilicato tipo I (trasparente) da 20 ml. La chiusura è costituita da un tappo di materiale siliconato con capsula di tenuta con aletta. Per avere un volume sufficiente da permettere una somministrazione accurata, ogni flaconcino è formulato per contenere un'eccedenza di 0.6 ml.

Confezioni: 1, 5 o 25 flaconcini per cartone.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Ciascun flaconcino di Cerezyme è esclusivamente monouso.
La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili (p.p.i.), diluita con una soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa e somministrata per via endovenosa. Determinare il numero di flaconcini che deve essere ricostituito in base alle posologie degli schemi terapeutici dei singoli pazienti e togliere i flaconcini dal frigorifero.
Occasionalmente, si possono fare piccoli aggiustamenti nel dosaggio per evitare di scartare flaconcini parzialmente utilizzati. I dosaggi possono essere arrotondati alla quantità che corrisponde al completo uso del flaconcino, purché il dosaggio somministrato mensilmente rimanga sostanzialmente inalterato.

Utilizzare una tecnica asettica
Ricostituzione
Ricostituire ciascun flaconcino con 10.2 ml di acqua p.p.i.; è necessario evitare che il getto di acqua sulla polvere sia forte e, miscelando delicatamente, evitare la formazione di schiuma nella soluzione; il volume ricostituito è di 10.6 ml. Il pH della soluzione ricostituita è circa 6.2.
Dopo la ricostituzione, è un liquido trasparente, incolore, privo di materiale estraneo. La soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente. Prima di una ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita di ciascun flaconcino deve essere controllata visivamente in modo da escludere l'eventuale presenza di particelle estranee e di decolorazione. Non usare i flaconcini che presentino particelle estranee o decolorazione.
Dopo la ricostituzione, diluire immediatamente i flaconcini e non conservare per un uso successivo.

Diluizione
La soluzione ricostituita contiene 40 unità di imiglucerasi per ml. Il volume ricostituito consente di aspirare con precisione 10.0 ml (pari a 400 unità) da ciascun flaconcino. Prelevare 10.0 ml di soluzione ricostituita da ciascun flaconcino e combinare i volumi estratti. A questo punto diluire i volumi combinati con una soluzione di sodio cloruro 0.9% per somministrazioni endovenose per ottenere un volume finale da 100 a 200 ml. Miscelare lentamente la soluzione per infusione.

Somministrazione
Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0.2 µm per asportare qualunque particella proteica. Questo non causerà alcuna perdita di attività dell'imiglucerasi. Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita entro le 3 ore. Il prodotto diluito in soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa manterrà la stabilità chimica, se conservato fino a 24 ore tra 2°C e 8 °C al buio, ma la sicurezza a livello microbiologico dipenderà dal fatto che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in modo asettico.
Cerezyme non contiene conservanti. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EU/1/97/053/003
EU/1/97/053/004
EU/1/97/053/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 17 novembre 1997
Data dell'ultimo rinnovo: 17/09/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Ottobre 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Confezione: 400 Unità 1 flaconcino polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 2.429,92
Prezzo ex-factory (IVA esclusa): € 1.472,32
Classificazione ai fini della fornitura: RR.
Classe di rimborsabilità: H.

Codice deposito aziendale MAT-IT-2301380 - Codice magazzino 10072353

Xenpozyme®
(olipudasi alfa)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Xenpozyme® (olipudasi alfa)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenpozyme 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xenpozyme 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 4 mg di olipudasi alfa*.

Eccipiente con effetto noto
Ogni flaconcino contiene 0,60 mg di sodio.

Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 20 mg di olipudasi alfa*.

Eccipiente con effetto noto
Ogni flaconcino contiene 3,02 mg di sodio.
Dopo ricostituzione, ogni flaconcino contiene 4 mg di olipudasi alfa per mL. Ogni flaconcino deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

*Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante ed è prodotta in una linea di cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), per mezzo della tecnologia del DNA ricombinante.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xenpozyme è indicato, in pazienti pediatrici e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali *(non-Central Nervous System*) del deficit di sfingomielinasi acida (*Acid sphingomyelinase Deficiency* o ASMD) di tipo A/B o B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Xenpozyme deve essere supervisionato da un operatore sanitario esperto nella gestione dell'ASMD o di altri disturbi metabolici ereditari. L'infusione di Xenpozyme deve essere somministrata da un operatore sanitario con accesso a un adeguato supporto medico per gestire potenziali reazioni severe come reazioni da ipersensibilità sistemiche gravi.

Posologia
Il rapido metabolismo della sfingomielina (SM) accumulata, indotto da olipudasi alfa, genera prodotti di degradazione pro-infiammatori, che possono causare reazioni associate all'infusione e/o aumenti transitori degli enzimi epatici.
Il trattamento con Xenpozyme deve sempre essere iniziato con un regime di graduale incremento della dose (vedere di seguito) per ridurre al minimo il rischio di reazioni associate a infusione, incluse le reazioni di fase acuta e gli aumenti delle transaminasi epatiche. Devono essere seguite tutte le istruzioni per il dosaggio e la somministrazione (vedere di seguito), e per la preparazione e la manipolazione (vedere paragrafo 6.6), per evitare il rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).
Si ricorda che per i pazienti pediatrici l'incremento della dose differisce da quello degli adulti. Oltre al regime di incremento della dose, ciascuna dose deve essere somministrata utilizzando una velocità di infusione graduale (vedere Tabelle 3 e 4).
Per le dosi dimenticate vedere anche di seguito. L'infusione domiciliare per i pazienti deve essere presa in considerazione solo dopo il completamento della fase di incremento della dose.
La dose di Xenpozyme si basa sul peso corporeo effettivo dei pazienti con indice di massa corporea (IMC) ≤30 o sul peso corporeo ottimale dei pazienti con indice di massa corporea (IMC) >30 (vedere paragrafo per i pazienti con IMC >30).

Adulti
Fase di incremento della dose
La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,1 mg/kg* per gli adulti (per ulteriori indicazioni, vedere anche il sottoparagrafo sulle dosi saltate) e successivamente, deve essere aumentata sulla base del regime di incremento della dose presentato nella Tabella 1.

Tabella 1. Regime di incremento della dose negli adulti

Pazienti adulti (età ≥18 anni)	
Prima dose (Giorno 1/Settimana 0)	0,1 mg/kg*
Seconda dose (2ª Settimana)	0,3 mg/kg*
Terza dose (4ª Settimana)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (6ª Settimana)	0,6 mg/kg*
Quinta dose (8ª Settimana)	0,6 mg/kg*
Sesta dose (10ª Settimana)	1 mg/kg*
Settima dose (12ª Settimana)	2 mg/kg*
Ottava dose (14ª Settimana)	3 mg/kg* (dose di mantenimento raccomandata)

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤30. Per i pazienti con un IMC >30, sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Fase di mantenimento
La dose di mantenimento raccomandata di Xenpozyme è di 3 mg/kg* ogni 2 settimane.
*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤30. Per i pazienti con un IMC >30, sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Popolazione pediatrica
Fase di incremento della dose
La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,03 mg/kg* per i pazienti pediatrici e deve essere successivamente aumentata sulla base del regime di incremento della dose presentato nella Tabella 2.

Tabella 2A. Regime di incremento della dose nei pazienti pediatrici

Pazienti pediatrici (età compresa tra 0 e <18 anni)	
Prima dose (Giorno 1/Settimana 0)	0,03 mg/kg*
Seconda dose (2ª Settimana)	0,1 mg/kg*
Terza dose (4ª Settimana)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (6ª Settimana)	0,3 mg/kg*
Quinta dose (8ª Settimana)	0,6 mg/kg*
Sesta dose (10ª Settimana)	0,6 mg/kg*
Settima dose (12ª Settimana)	1 mg/kg*
Ottava dose (14ª Settimana)	2 mg/kg*
Nona dose (16ª Settimana)	3 mg/kg* (dose di mantenimento raccomandata)

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤30. Per i pazienti con un IMC >30, sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Fase di mantenimento
La dose di mantenimento raccomandata di Xenpozyme è di 3 mg/kg* ogni 2 settimane.
*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤30. Per i pazienti con un IMC >30, sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Pazienti con IMC >30
Nei pazienti adulti e pediatrici con un indice di massa corporea (IMC) >30, il peso corporeo utilizzato per calcolare la dose di Xenpozyme viene stimato mediante il seguente metodo (per le fasi di incremento della dose e di mantenimento).
Peso corporeo (kg) da utilizzare per il calcolo della dose = 30 × (altezza effettiva in m)^2

Esempio:
per un paziente con:
IMC di 38
peso corporeo di 110 kg
altezza di 1,7 m.
La dose da somministrare sarà calcolata utilizzando un peso corporeo di 30 × 1,7^2 = 86,7 kg.

Dosi saltate
Una dose è considerata saltata quando non viene somministrata entro 3 giorni dalla data programmata. Quando viene saltata una dose di Xenpozyme, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile e come descritto di seguito. Successivamente, le somministrazioni devono essere programmate ogni 2 settimane dalla data dell'ultima somministrazione. Per la somministrazione di Xenpozyme, il regime di incremento della dose previene un rapido rilascio di cataboliti, che può causare grave tossicità come infiammazione epatica/transaminasi aumentate, gravi reazioni associate a infusione e rischiose per la vita o perfino la morte (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9). Un paziente in cui non si sia già ampiamente ridotto l'accumulo di sfingomielina o in cui si sospetta un ri-accumulo, a causa di dosi saltate, deve riprendere il trattamento ad una dose inferiore.

Tabella 2B. Raccomandazioni di dosaggio per Xenpozyme per pazienti adulti e pediatrici dopo una o più dosi saltate

Dosi consecutive saltate	Fase di incremento della dose	Fase di mantenimento
Se viene saltata 1 infusione*:	L'ultima dose tollerata deve essere somministrata prima di riprendere l'incremento della dose, sulla base del regime previsto per gli adulti (Tabella 1) o per i pazienti pediatrici (Tabella 2A).	La dose di mantenimento deve essere somministrata e il trattamento deve essere conseguentemente riprogrammato.
Se vengono saltate 2 infusioni consecutive*:	Deve essere somministrata una dose di 1 livello inferiore rispetto all'ultima dose tollerata (utilizzando una dose minima di 0,3 mg/kg), prima di riprendere l'incremento della dose secondo la Tabella 1 o la Tabella 2A.	Deve essere somministrata una dose inferiore di 1 livello rispetto alla dose di mantenimento (ovvero 2 mg/kg). Quindi, per le infusioni successive, deve essere somministrata la dose di mantenimento (3 mg/kg) ogni 2 settimane.
Se vengono saltate 3 o più infusioni consecutive:	Per i pazienti adulti che non hanno completato il regime di incremento della dose, ricominciare con il regime di incremento della dose iniziando dalla prima dose di incremento descritta nella Tabella 1. Per i pazienti pediatrici che non hanno completato il regime di incremento della dose, ricominciare con il regime di incremento della dose iniziando dalla prima dose di incremento descritta nella Tabella 2A.	Per i pazienti adulti che hanno saltato la dose di mantenimento per 3 o più dosi consecutive, durante le quali la sfingomielina potrebbe essersi riaccumulata, si consiglia al medico curante di ricominciare il regime di incremento della dose iniziando dalla prima dose di incremento descritta nella Tabella 1. Per i pazienti pediatrici che hanno saltato la dose di mantenimento per 3 o più dosi consecutive, durante le quali la sfingomielina potrebbe essersi riaccumulata, si consiglia al medico curante di ricominciare il regime di incremento della dose iniziando dalla prima dose di incremento descritta nella Tabella 2A.

*Nel caso in cui l'infusione successiva programmata dopo una dose saltata sia una dose di 0,3 o 0,6 mg/kg, tale dose deve essere somministrata per due volte di seguito come indicato nella Tabella 1 e nella Tabella 2A.

Monitoraggio dei livelli di transaminasi
Prima dell'inizio del trattamento devono essere misurati i livelli di transaminasi (alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]) e quindi monitorati durante qualsiasi fase di incremento della dose (vedere paragrafo 4.4). Se i livelli di transaminasi pre-infusione risultano più alti rispetto al valore basale e >2 volte il limite superiore della norma (ULN), la dose di Xenpozyme può essere adeguata (ripetendo o riducendo la dose precedente) oppure, sulla base del grado di aumento delle transaminasi, il trattamento può essere temporaneamente sospeso. Se per un paziente si rende necessario un adeguamento della dose o un'interruzione del trattamento, per la ripresa del trattamento si deve seguire, rispettivamente, per i pazienti adulti, il regime di incremento della dose descritto nella Tabella 1 e per i pazienti pediatrici quello della Tabella 2A, nonché le raccomandazioni, in caso di dosi saltate (vedere paragrafo sulle dosi saltate).

Popolazioni speciali
Pazienti anziani
Per i pazienti al di sopra dei 65 anni di età, non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale, non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Xenpozyme è solo per uso endovenoso. Le infusioni devono essere somministrate in modo graduale, preferibilmente utilizzando una pompa per infusione.
Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.
Una volta ricostituita e diluita, la soluzione viene somministrata mediante infusione endovenosa. Le velocità di infusione devono essere aumentate in modo incrementale durante l'infusione solo in assenza di reazioni associate all'infusione (in caso di reazioni associate all'infusione, vedere paragrafo 4.4). Per ciascuna fase dell'infusione, la velocità di infusione e la durata dell'infusione (+/- 5 minuti), sono descritte in dettaglio nella Tabella 3 e nella Tabella 4. Nella determinazione della velocità di infusione nelle Tabelle 3 e 4, far riferimento al livello della dose raggiunta in fase di incremento della dose, riportato nella Tabella 1 (adulti) o nella Tabella 2A (pazienti pediatrici).

Tabella 3. Velocità di infusione e durata dell'infusione nei pazienti adulti

Dose* (mg/kg)	Velocità di infusione Durata dell'infusione				Durata approssimativa dell'infusione
	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	
0,1	20 mL/ora per 20 min	60 mL/ora per 15 min	NA	NA	35 min
da 0,3 a 3	3,33 mL/ora per 20 min	10 mL/ora per 20 min	20 mL/ora per 20 min	33,33 mL/ora per 160 min	220 min

min: minuto/i; NA: non applicabile *Livello della dose come da regime di incremento della dose nella Tabella 1

Tabella 4. Velocità di infusione e durata dell'infusione nei pazienti pediatrici

Dose* (mg/kg)	Velocità di infusione Durata dell'infusione				Durata approssimativa dell'infusione
	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	
0,03	0,1 mg/kg/ora per la durata completa dell'infusione	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora in poi	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora per 20 min	0,6 mg/kg/ora in poi	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora per 20 min	0,6 mg/kg/ora per 20 min	1 mg/kg/ora in poi	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

min: minuto/i; NA: non applicabile * Livello della dose come da regime di incremento della dose nella Tabella 2A

Durante l'infusione devono essere monitorati i segni e i sintomi di reazioni associate all'infusione (IAR), come cefalea, orticaria, piressia, nausea e vomito e altri segni o sintomi di ipersensibilità. A seconda della severità dei sintomi, l'infusione può essere rallentata, sospesa o interrotta e deve essere avviato un trattamento medico adeguato, secondo necessità.
In caso di ipersensibilità severa e/o reazione anafilattica, il trattamento con Xenpozyme deve essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.4).
Alla fine dell'infusione (una volta che la siringa o la sacca per infusione risultino vuote), la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione utilizzata per l'ultima parte dell'infusione.

Infusione domiciliare durante la fase di mantenimento
Nei pazienti che assumono la dose di mantenimento e che tollerano bene le infusioni, può essere presa in considerazione l'infusione domiciliare sotto la supervisione di un operatore sanitario. La decisione di far passare un paziente all'infusione domiciliare deve essere presa previa valutazione e su raccomandazione del medico prescrittore.
Durante la somministrazione di Xenpozyme, deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico, incluso personale formato per la gestione delle emergenze. Se si manifestano reazioni anafilattiche o altre reazioni acute, interrompere immediatamente l'infusione di Xenpozyme, avviare un trattamento medico appropriato e richiedere l'intervento di un medico. Se si manifestano reazioni da ipersensibilità severe, le infusioni successive vanno somministrate solo in un contesto in cui siano disponibili adeguate misure di rianimazione. La dose e la velocità di infusione utilizzate in ambiente domestico devono rimanere le stesse di quelle utilizzate in ambiente clinico strettamente monitorato e non devono essere modificate senza la supervisione del medico prescrittore. In caso di dosi saltate o infusione ritardata, si deve contattare il medico prescrittore poiché le infusioni successive potrebbero doversi praticare in un ambiente clinico strettamente monitorato.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità rischiosa per la vita (reazione anafilattica) per olipudasi alfa o per uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Assenza di passaggio attraverso la barriera emato-encefalica
Non si prevede che Xenpozyme attraversi la barriera emato-encefalica o moduli le manifestazioni della malattia sul SNC.

Reazioni correlate a infusione (IAR)
Nell'ambito di studi clinici, casi di IAR si sono manifestati in circa il 60% dei pazienti trattati con Xenpozyme. Tali IAR includevano reazioni da ipersensibilità e reazioni di fase acuta (vedere paragrafo 4.8). Le IAR più frequenti erano cefalea, orticaria, piressia, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8). Le IAR si sono generalmente manifestate tra il momento dell'infusione e fino a 24 ore dopo il completamento dell'infusione.
A seguito di sovradosaggio durante la fase di incremento della dose, si sono manifestate reazioni avverse gravi, incluso il decesso (vedere i paragrafi 4.2 e 4.9).

Ipersensibilità/anafilassi
Nei pazienti trattati con Xenpozyme sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, reazioni da ipersensibilità si sono verificate in 9 (22,5%) pazienti adulti e 9 (45%) pazienti pediatrici, incluso un paziente pediatrico che ha manifestato anafilassi.

Gestione
I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante e, per un periodo di tempo appropriato, successivo all'infusione, sulla base del giudizio clinico. I pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di ipersensibilità/anafilassi e istruiti, in caso di insorgenza dei sintomi, a richiedere cure mediche immediate. La gestione delle IAR deve essere basata sulla severità dei segni e dei sintomi e può includere l'interruzione temporanea dell'infusione di Xenpozyme, la riduzione della velocità di infusione e/o un trattamento medico appropriato.
In caso di ipersensibilità severa o anafilassi, Xenpozyme deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. A seguito di anafilassi o reazione da ipersensibilità severa, il medico prescrittore deve valutare i rischi e i benefici della risomministrazione di Xenpozyme. Qualora, dopo un episodio di anafilassi, venga presa in considerazione la risomministrazione di Xenpozyme, il medico prescrittore deve contattare il rappresentante locale di Sanofi per una consulenza sulla risomministrazione. Nei pazienti con ipersensibilità severa, può essere presa in considerazione una procedura di desensibilizzazione a Xenpozyme (vedere paragrafo 4.8). In tali pazienti, si deve prestare estrema cautela durante la risomministrazione di Xenpozyme e devono essere disponibili adeguate misure di rianimazione.
Se si manifestano IAR lievi o moderate, la velocità di infusione può essere ridotta o temporaneamente interrotta, la durata di ciascuna fase di una singola infusione può essere aumentata e/o la dose di Xenpozyme può essere ridotta. Se un paziente necessita una riduzione della dose, il nuovo aumento della dose deve seguire l'incremento descritto, rispettivamente, per i pazienti adulti nella Tabella 1 e per i pazienti pediatrici nella Tabella 2A (vedere paragrafo 4.2).
I pazienti possono essere pretrattati con antistaminici, antipiretici e/o glucocorticoidi, allo scopo di prevenire o ridurre le reazioni allergiche.

Immunogenicità
In pazienti adulti e pediatrici, durante le sperimentazioni cliniche sono stati evidenziati anticorpi antifarmaco (ADA) originati dal trattamento (vedere paragrafo 4.8). Le IAR e le reazioni da ipersensibilità possono verificarsi indipendentemente dallo sviluppo di ADA. La maggior parte delle IAR e delle reazioni da ipersensibilità erano lievi o moderate e sono state gestite con pratiche cliniche standard.
Nei pazienti che hanno manifestato una reazione da ipersensibilità severa verso olipudasi alfa si può valutare la possibilità di eseguire un test ADA delle immunoglobuline E (IgE).
Sebbene negli studi clinici non sia stata segnalata alcuna perdita di efficacia, il test ADA delle immunoglobuline G (IgG) può essere preso in considerazione in caso di riduzione della risposta alla terapia.

Aumento transitorio delle transaminasi
Negli studi clinici, durante la fase di incremento della dose di Xenpozyme, sono stati evidenziati aumenti transitori delle transaminasi (ALT o AST), entro 24 - 48 ore dopo le infusioni (vedere paragrafo 4.8). Al momento della successiva infusione programmata, questi livelli elevati di transaminasi sono generalmente tornati ai livelli riscontrati prima dell'infusione di Xenpozyme.
I livelli di transaminasi (ALT e AST) devono essere misurati entro 1 mese prima dell'inizio del trattamento con Xenpozyme (vedere paragrafo 4.2). Durante l'incremento della dose o alla ripresa del trattamento a seguito di dosi saltate, i livelli delle transaminasi devono essere misurati entro le 72 ore precedenti la successiva infusione programmata di Xenpozyme. Se il livello di transaminasi al basale o in pre-infusione è >2 volte l'ULN durante l'incremento della dose, si devono effettuare misurazioni aggiuntive dei livelli di transaminasi entro 72 ore dopo la fine dell'infusione. Se i livelli di transaminasi pre-infusione risultano superiori rispetto al basale e >2 volte l'ULN, la dose di Xenpozyme può essere adeguata (ripetendo o riducendo la dose precedente) oppure, sulla base del grado di aumento delle transaminasi, il trattamento può essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Una volta raggiunta la dose di mantenimento raccomandata, il test delle transaminasi può essere eseguito nell'ambito della gestione clinica di routine dell'ASMD.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene 0,60 mg di sodio per ogni flaconcino da 4 mg o 3,02 mg di sodio per ogni flaconcino da 20 mg, equivalenti, rispettivamente, allo 0,03 e allo 0,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto o un adolescente e, rispettivamente, a ≤0,08% e ≤0,38% dell'assunzione massima giornaliera accettabile di sodio per bambini di età inferiore a 16 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione
Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica. Poiché olipudasi alfa è una proteina umana ricombinante, non si prevedono interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono essere informate riguardo l'uso di un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e, nel caso in cui Xenpozyme venisse interrotto, per almeno 14 giorni dopo l'ultima dose.

Gravidanza
I dati relativi all'uso di olipudasi alfa in donne in gravidanza, sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Xenpozyme non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano efficaci metodi contraccettivi, a meno che i potenziali benefici per la madre non superino i potenziali rischi, inclusi quelli per il feto.

Allattamento
Non è noto se olipudasi alfa sia escreto nel latte materno. Olipudasi alfa è stato rilevato nel latte di topi in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Xenpozyme, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli esseri umani relativamente agli effetti di olipudasi alfa sulla fertilità maschile e femminile. I dati ottenuti da studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Poiché, negli studi clinici, sono stati segnalati casi di ipotensione, Xenpozyme può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza
In pazienti trattati con Xenpozyme, le reazioni avverse gravi segnalate sono state rappresentate da un episodio di extrasistole, in 1 paziente adulto (2,5%), nel contesto di un'anamnesi di cardiomiopatia e reazione anafilattica, orticaria, eruzione cutanea, ipersensibilità e aumento del livello di alanina aminotransferasi, ciascuna in 1 paziente pediatrico (5%). L'incidenza di IAR gravi correlate a ipersensibilità è stata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Un paziente adulto ha interrotto il trattamento a causa di un ricorrente evento avverso di orticaria.
Le reazioni avverse da farmaci (ADR) segnalate più frequentemente comprendevano cefalea (31,7%), orticaria (26,7%), piressia (25%), nausea (20%), dolore addominale (16,7%), vomito (16,7%), prurito (13,3%), mialgia (13,3%), eruzione cutanea (11,7%), dolore addominale superiore (10%), eritema (10%) e proteina C-reattiva aumentata (11,7%).

Tabella delle reazioni avverse
L'analisi aggregata di sicurezza di 4 studi clinici (uno studio di tollerabilità in pazienti adulti, ASCEND, ASCEND-Peds e uno studio di estensione in pazienti adulti e pediatrici) ha incluso un totale di 60 pazienti (40 pazienti adulti e 20 pazienti pediatrici), trattati con Xenpozyme a dosi fino a 3 mg/kg ogni 2 settimane.
Nell'analisi aggregata di sicurezza degli studi clinici, le reazioni avverse segnalate sono elencate nella Tabella 5 secondo la classificazione per sistemi e organi, e presentate per categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5. Reazioni avverse da farmaci nell'analisi aggregata degli studi clinici, in pazienti trattati con Xenpozyme

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	
	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		Anafilassi e ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie dell'occhio		Iperemia oculare, fastidio oculare, prurito oculare
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari		Ipotensione, vampata di calore, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Edema della faringe, tumefazione faringea, tensione della gola, respiro sibilante, irritazione della laringe, dispnea, irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale, vomito, dolore addominale superiore	Diarrea, fastidio addominale, dolore gastrointestinale
Patologie epatobiliari		Dolore epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema	Angioedema, eruzione fissa, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare, eruzione maculo-papulosa, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea morbilliforme, papula, macula
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Dolore osseo, artralgia, dolore dorsale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Dolore, brividi, dolore in sede di catetere, reazione correlata alla sede del catetere, prurito in sede di catetere, tumefazione in sede di catetere, stanchezza, astenia
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ferritina sierica aumentata, proteina C reattiva anormale, temperatura corporea aumentata

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni associate a infusione (IAR), incluse reazioni da ipersensibilità/anafilattiche
Le IAR sono state segnalate nel 57,5% dei pazienti adulti e nel 65% dei pazienti pediatrici. Nei pazienti adulti, i sintomi di IAR segnalati più frequentemente sono stati cefalea (25%), nausea (17,5%), orticaria (17,5%), mialgia (12,5%), artralgia (10%), piressia (10%), prurito (10%), vomito (7,5%), dolore addominale (7,5%), eritema (7,5%) e stanchezza (7,5%). Nei pazienti pediatrici, i sintomi di IAR segnalati più frequentemente sono stati piressia (40%), orticaria (40%), vomito (30%), proteina C-reattiva aumentata (20%), cefalea (20%), nausea (20%), eritema (15%), eruzione cutanea (15%), ferritina sierica aumentata (15%), dolore addominale (10%) e prurito (10%). Le IAR si sono generalmente manifestate tra il momento dell'infusione e 24 ore successive la fine dell'infusione.
Negli studi clinici, IAR correlate a ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, si sono manifestate nel 30% dei pazienti, nel 22,5% dei pazienti adulti e nel 45% dei pazienti pediatrici. I sintomi di IAR correlati a ipersensibilità, più frequentemente segnalati, sono stati orticaria (25%), prurito (10%), eritema (10%) ed eruzione cutanea (8,3%).
Sono state riportate reazioni anafilattiche in pazienti pediatrici sia negli studi clinici sia nel periodo post-marketing. In alcuni di questi pazienti sono stati rilevati anticorpi IgE anti-olipudasi alfa. Sebbene un regime di desensibilizzazione personalizzato abbia consentito ad alcuni pazienti di riprendere il trattamento a lungo termine alla dose di mantenimento raccomandata, sono stati segnalati anche casi in cui la desensibilizzazione non ha avuto successo e il trattamento è stato interrotto a causa di reazioni anafilattiche prima di raggiungere la dose di mantenimento.
In 2 pazienti adulti e in 3 pazienti pediatrici i sintomi di IAR furono associati a variazioni nei parametri di laboratorio (per es., proteina C-reattiva, valore di ferritina) indicative di reazione di fase acuta.

Transaminasi aumentate
Negli studi clinici, in alcuni pazienti trattati con Xenpozyme, si sono verificati aumenti transitori delle transaminasi (ALT o AST) entro 24 - 48 ore dopo un'infusione, durante la fase di incremento della dose. Tali aumenti sono generalmente tornati ai precedenti livelli di transaminasi pre-infusione, entro la successiva infusione programmata.
Complessivamente, dopo 52 settimane di trattamento con Xenpozyme, i livelli medi di ALT e AST sono diminuiti, rispettivamente, del 46,9% e 40,2% rispetto al basale. Nei pazienti adulti, tutti i 16 pazienti con livelli basali elevati di ALT, presentavano valori di ALT all'interno dell'intervallo normale e 10 pazienti su 12 con livelli elevati di AST al basale, presentavano valori di AST all'interno dell'intervallo normale.

Immunogenicità
Complessivamente, 19 pazienti adulti su 40 (47,5%) e 15 pazienti pediatrici su 20 (75%), trattati con Xenpozyme, hanno sviluppato anticorpi antifarmaco (ADA) originati dal trattamento. Dalla prima infusione di Xenpozyme, il tempo mediano alla sieroconversione era di circa 52 settimane negli adulti e 12 settimane nei pazienti pediatrici. La maggior parte dei pazienti ADA-positivi (16 pazienti adulti su 19 e 10 pazienti pediatrici su 15) presentava una bassa risposta ADA (picco del titolo ≤400) o ha riacquisito uno stato ADA-negativo. Tre pazienti adulti ADA-positivi e 4 pazienti pediatrici ADA-positivi hanno sviluppato risposte ADA intermedie (intervallo del picco del titolo 800-6400). Otto dei 19 pazienti adulti ADA-positivi e 9 dei 13 pazienti pediatrici ADA-positivi presentavano anticorpi neutralizzanti (NAb) che inibivano l'attività di olipudasi alfa. Solo 2 pazienti adulti e 3 pazienti pediatrici avevano un NAb in più di una misurazione. Un paziente pediatrico ha manifestato una reazione anafilattica e ha sviluppato ADA IgE e ADA IgG con un picco del titolo pari a 1600.
In popolazioni adulte e pediatriche, non è stato osservato alcun effetto degli ADA sulla farmacocinetica e sull'efficacia di Xenpozyme. Nei pazienti che hanno sviluppato ADA originate dal trattamento, è stata riscontrata una percentuale maggiore di IAR originate dal trattamento (incluse le reazioni da ipersensibilità), rispetto ai pazienti che non presentavano tale condizione (70,6% rispetto al 46,2%).

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, fatta eccezione per una maggiore incidenza di IAR, correlate a ipersensibilità, nei pazienti pediatrici e negli adulti, il profilo di sicurezza di Xenpozyme era simile.

Uso a lungo termine
La durata mediana dell'esposizione è stata di 4,95 anni (intervallo: 0,4-9,6 anni) nei pazienti adulti e di 6,15 anni (intervallo: 4,3-8,2 anni) nei pazienti pediatrici. Complessivamente, l'insieme *(pattern)* degli eventi avversi osservato nei pazienti adulti e pediatrici durante l'uso a lungo termine, è risultato coerente con quello osservato durante il primo anno di trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
In pazienti pediatrici, durante l'incremento della dose, sono stati segnalati casi di sovradosaggio di Xenpozyme. Alcuni di questi pazienti hanno manifestato reazioni avverse gravi entro 24 ore dall'inizio del trattamento, incluso il decesso. I principali segni clinici includevano insufficienza respiratoria, ipotensione, marcati aumenti nelle prove di funzionalità epatica e sanguinamento gastrointestinale.
Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Xenpozyme. In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il paziente deve essere monitorato attentamente in ambiente ospedaliero per lo sviluppo di IAR, incluse le reazioni di fase acuta. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere i paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB25

Meccanismo d'azione
Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante che riduce l'accumulo di sfingomielina (SM) negli organi di pazienti con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di olipudasi alfa è stata valutata in 3 studi clinici (studio ASCEND in pazienti adulti, studio ASCEND-Peds in pazienti pediatrici e uno studio di estensione in pazienti adulti e pediatrici) che hanno coinvolto un totale di 61 pazienti con ASMD.

Studio clinico in pazienti adulti

ASCEND è uno studio di fase II/III, a dose ripetuta, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti adulti con ASMD di tipo A/B e B. Un totale di 36 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 a ricevere Xenpozyme o placebo. Il trattamento è stato somministrato in entrambi i gruppi mediante infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane. I pazienti trattati con olipudasi alfa sono stati sottoposti ad un aumento della dose, da 0,1 mg/kg a una dose obiettivo *(target)* di 3 mg/kg. Lo studio è stato suddiviso in 2 periodi consecutivi: un periodo di analisi primaria (PAP) randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, che è durato fino alla 52ª settimana, seguito da una estensione del periodo di trattamento (*extension treatment period*, ETP) per un massimo di 4 anni.
I pazienti randomizzati per il braccio placebo nel PAP sono passati al trattamento attivo nell'ETP per raggiungere la dose obiettivo *(target)* di 3 mg/kg, mentre i pazienti nel braccio originario di Xenpozyme hanno continuato il trattamento.
I pazienti arruolati nello studio presentavano una capacità di diffusione polmonare per il carbonio monossido (DLco) ≤70% del valore normale previsto, un volume della milza ≥6 multipli del normale (MN) misurato mediante risonanza magnetica (RM) e punteggi ≥5 nel punteggio correlato alla splenomegalia (SRS). In generale, le caratteristiche demografiche e patologiche della malattia, al basale, erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 30 anni (intervallo: 18–66 anni). L'età media (deviazione standard, DS) alla diagnosi di ASMD era di 18 (18,4) anni. Al basale, sono state osservate manifestazioni neurologiche in 9 pazienti adulti su 36 (25%), coerenti con una diagnosi clinica di ASMD di tipo A/B. I restanti 27 pazienti presentavano una diagnosi clinica coerente con ASMD di tipo B.
Questo studio includeva 2 distinti obiettivi di efficacia primari (*primary efficacy endpoints*): la variazione percentuale, dal basale alla 52ª settimana, della DLco (espressa come % del valore normale predetto) e del volume della milza (in MN), misurato mediante RMI. Gli obiettivi di efficacia secondari (*secondary efficacy endpoints*), includevano la variazione percentuale, dal basale alla 52ª settimana, del volume epatico (in MN) e della conta delle piastrine. Sono stati valutati anche i parametri farmacodinamici (livelli di ceramide e liso-sfingomielina [una forma deacilata della SM]). Durante il periodo di analisi primaria di 52 settimane, nel gruppo Xenpozyme sono stati osservati miglioramenti in termini di variazione percentuale media del valore predetto della DLco (p = 0,0004) e del volume della milza (p <0,0001), nonché in termini di volume medio del fegato (p <0,0001) e conta delle piastrine (p = 0,0185, rispetto al gruppo placebo). Alla 26ª settimana di trattamento, alla prima valutazione dell'obiettivo (*endpoint*) post-dose, è stato osservato un previsto e significativo miglioramento, in termini di variazione percentuale media del valore predetto di DLco, volume della milza, volume del fegato e conta delle piastrine. I risultati del PAP alla 52ª settimana sono descritti in dettaglio nella Tabella 6.

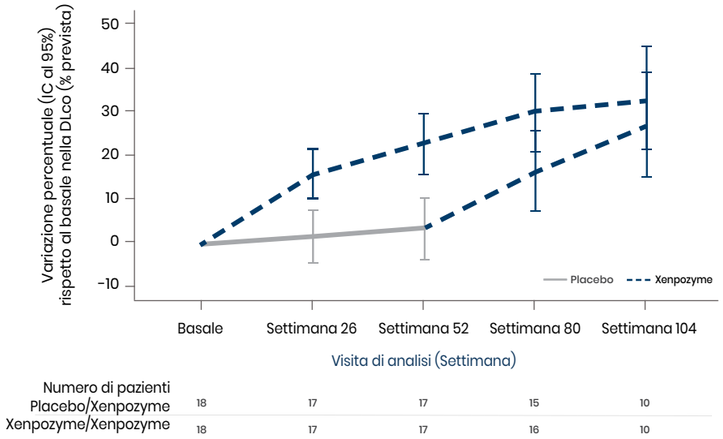
Tabella 6. Valori medi (DS), al basale, per gli obiettivi di efficacia *(efficacy endpoint)* e variazione percentuale della media dei minimi quadrati (LS) (ES), dal basale alla 52ª settimana

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Differenza [IC al 95%]	Valore *p**
Obiettivi primari (*endpoint* primari)				
Percentuale media del valore predetto di DLco, al basale	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Variazione percentuale del valore predetto di DLco, dal basale alla 52ª settimana	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Volume medio della milza (MN), al basale	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Variazione percentuale del volume della milza, dal basale alla 52ª settimana	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Obiettivi secondari (*endpoint* secondari)				
Volume medio del fegato (MN), al basale	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Variazione percentuale del volume del fegato, dal basale alla 52ª settimana	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Conta media delle piastrine (10^9/L), al basale	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Variazione percentuale della conta delle piastrine dal basale alla 52ª settimana	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

*Statisticamente significativo dopo correzione per la molteplicità

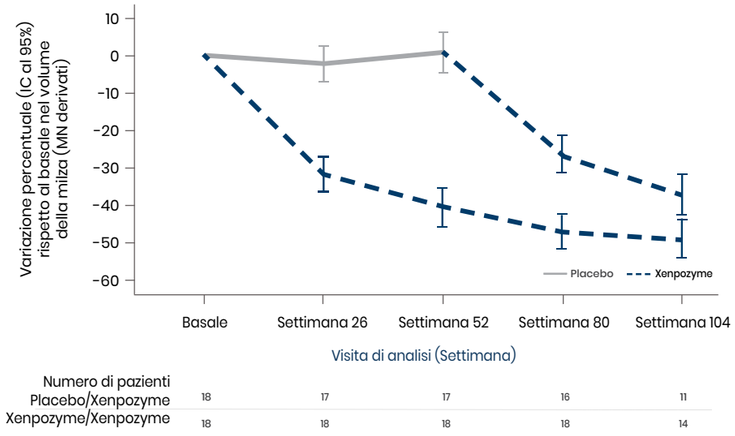
Inoltre, la liso-sfingomielina, che è considerevolmente elevata nel plasma dei pazienti affetti da ASMD, era significativamente diminuita, riflettendo la riduzione del contenuto di sfingomielina nel tessuto. Dal basale alla 52ª settimana (SE), nel gruppo di trattamento con Xenpozyme, la variazione percentuale media LS del livello plasmatico di liso-sfingomielina pre-infusione era di 77,7% (3,9) rispetto, al 5,0% (4,2) nel gruppo placebo. Dal basale alla 52ª settimana, il contenuto di sfingomielina epatica, valutato mediante esame istopatologico, era diminuito del 92,0% (SE: 8,1) nel gruppo di trattamento con Xenpozyme (rispetto a +10,3% [ES: 7,8] nel gruppo placebo).
Diciassette dei 18 pazienti che in precedenza avevano ricevuto il placebo e 18 dei 18 pazienti trattati precedentemente con olipudasi alfa per 52 settimane (PAP), hanno, rispettivamente, iniziato o continuato il trattamento con olipudasi alfa per un massimo di 4 anni. Gli effetti sostenuti di olipudasi alfa sugli obiettivi di efficacia (*endpoint* di efficacia) fino alla 104ª settimana, sono presentati nelle Figure 1 e 2 e nella Tabella 7.

Figura 1. Diagramma delle medie LS (IC al 95%) della variazione percentuale del valore predetto di DLco dal basale alla 104ª settimana - popolazione mITT



Le barre verticali rappresentano gli IC al 95% per le medie LS.
Le medie LS e gli IC al 95% si basano su un approccio di modello misto per misure ripetute, utilizzando i dati fino alla 104ª settimana.
I pazienti nel gruppo placebo/Xenpozyme hanno ricevuto il placebo fino alla 52ª settimana e sono passati successivamente a olipudasi alfa.

Figura 2. Diagramma delle medie LS (IC al 95%) della variazione percentuale del volume della milza (MN) dal basale alla 104ª settimana – popolazione mITT



Le barre verticali rappresentano gli IC al 95% per le medie LS.
Le medie LS e gli IC al 95% si basano su un approccio di modello misto per misure ripetute, utilizzando i dati fino alla 104ª settimana.
I pazienti nel gruppo placebo/Xenpozyme hanno ricevuto il placebo fino alla 52ª settimana e sono passati successivamente a olipudasi alfa.

Tabella 7. Variazione percentuale media di LS (ES) per 104 settimane per volume del fegato (MN) e conta delle piastrine (10^9/L), nei pazienti trattati con olipudasi alfa, dal basale alla 104ª settimana

	Precedente gruppo trattato con olipudasi alfa	
	52ª settimana (inizio dell'ETP)	104ª settimana
N	17	14
Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: numero di pazienti

Studio di estensione in pazienti adulti
Cinque pazienti adulti che hanno partecipato ad uno studio con dose crescente, in aperto, condotto su pazienti affetti da ASMD, hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, in aperto, e hanno ricevuto Xenpozyme fino a >9 anni. Durante il corso dello studio, negli adulti sono stati osservati, rispetto al basale, sostenuti miglioramenti in termini di percentuale del valore predetto di DLco, volume di milza e fegato e conta delle piastrine (vedere Tabella 8).

Tabella 8. Variazione percentuale media (DS) dei parametri di efficacia, dal basale al 78° mese

	78° mese (n = 5)
Variazione percentuale del valore predetto di DLco (DS)	55,3% (48,1)
Variazione percentuale del volume della milza (DS)	-59,5% (4,7)
Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	-43,7% (16,7)
Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	38,5% (14,7)

N: numero di pazienti

Popolazione pediatrica
ASCEND-Peds (studio clinico di fase 1/2) è uno studio multicentrico, in aperto, a dose ripetuta, per valutare la sicurezza e la tollerabilità di olipudasi alfa, somministrato per 64 settimane a pazienti pediatrici di età <18 anni affetti da ASMD (tipo A/B e B). Inoltre, alla 52ª settimana sono stati valutati gli obiettivi di efficacia esplorativi *(exploratory efficacy endpoint)* correlati a organomegalia, funzionalità epatica e polmonare e crescita lineare.
Un totale di 20 pazienti (4 adolescenti da 12 a <18 anni, 9 bambini da 6 a <12 anni e 7 neonati/bambini <6 anni), è stato sottoposto ad un progressivo aumento di olipudasi alfa, secondo un regime di incremento della dose da 0,03 mg/kg a una dose finale *(target)* di 3 mg/kg. Il trattamento è stato somministrato attraverso infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane per un massimo di 64 settimane. I pazienti arruolati nello studio presentavano un volume della milza ≥5 MN misurato mediante RM. I pazienti erano distribuiti in tutte le fasce di età da 1,5 a 17,5 anni, con entrambi i sessi equamente rappresentati. L'età media (DS) alla diagnosi di ASMD era di 2,5 (2,5) anni. Al basale, sono state osservate manifestazioni neurologiche in 8 pazienti pediatrici su 20 (40%), coerenti con una diagnosi clinica di ASMD di tipo A/B. I restanti 12 pazienti presentavano una diagnosi clinica coerente con ASMD di tipo B.

Il trattamento con olipudasi alfa, alla 52ª settimana, ha determinato, rispetto al basale, miglioramenti in termini di variazione percentuale media del valore predetto di DLco, volume di milza e fegato, conta delle piastrine e progressione della crescita lineare (misurata sulla base del punteggio - *Z score* -assegnato dell'altezza) (vedere Tabella 9).

Tabella 9. Variazione percentuale media di LS (ES) o variazione (DS) dei parametri di efficacia, dal basale alla 52ª settimana (coorte di tutte le età)

	Valore basale (n = 20)	52ª settimana (n = 20)
% media del valore predetto di DLco (DS) Variazione percentuale del valore predetto di DLco* IC al 95%	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Volume medio della milza (MN) (DS) Variazione percentuale del volume della milza (in MN) IC al 95%	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Volume medio del fegato (MN) (DS) Variazione percentuale del volume del fegato (in MN) IC al 95%	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Conta media delle piastrine (10^9/L) (DS) Variazione percentuale della conta delle piastrine IC al 95%	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Punteggio (*Z score*) assegnato all'altezza media (DS) Variazione dei punteggi (*Z score*) assegnati all'altezza* IC al 95%	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

*La DLco è stata valutata in 9 pazienti pediatrici di età ≥5 anni che erano in grado di eseguire il test e la variazione del punteggio (*Z score*) assegnato all'altezza è stata valutata in 19 pazienti pediatrici.

Inoltre, le medie LS dei livelli plasmatici pre-infusione di ceramide e liso-sfingomielina, dopo 52 settimane di trattamento, erano diminuite, rispetto al basale, rispettivamente, del 57% (ES: 5,1) e dell'87,2% (ES: 1,3).

Gli effetti di olipudasi alfa su volumi di milza e fegato, piastrine e punteggio (*Z score*) dell'altezza, sono stati osservati in tutte le coorti di età pediatrica incluse nello studio.

Studio di estensione in pazienti pediatrici
Venti pazienti pediatrici che hanno partecipato allo studio ASCEND-Peds, hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, in aperto, e hanno ricevuto olipudasi alfa fino a >8 anni.
Durante il corso dello studio, nei pazienti pediatrici sono stati osservati, fino al 48° mese, miglioramenti sostenuti nei parametri di efficacia (% del valore predetto di DLco, volume di milza e fegato, conta delle piastrine, punteggi (*Z score*) assegnati all'altezza e all'età dell'osso) (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Variazione percentuale media o variazione (DS) dei parametri di efficacia (coorte di tutte le età), dal basale al 48° mese

	48° mese
N Variazione percentuale del valore predetto di DLco (DS)	5 60,3 (58,5)
N Variazione percentuale del volume della milza (DS)	7 -69,1 (4,1)
N Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	7 -55,4 (11,0)
N Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	5 35,8 (42,4)
N Variazione dei punteggi (*Z scores*) assegnati all'altezza (DS)	5 2,3 (0,8)
N Variazione dell'età dell'osso (mesi) (DS)	7 18,5 (19,0)

N: numero di pazienti

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di olipudasi alfa è stata valutata in 49 pazienti adulti affetti da ASMD, provenienti da tutti gli studi clinici, che hanno ricevuto somministrazioni singole o multiple. Alla dose di 3 mg/kg, somministrata una volta ogni 2 settimane, allo stato stazionario *(steady state)*, la media (coefficiente percentuale di variazione, CV%) della massima concentrazione (C_{max}) e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo, nell'arco di un intervallo di somministrazione ($AUC_{0-\tau}$), erano, rispettivamente, di 30,2 µg/mL (17%) e 607 µg · h/mL (20%).

Assorbimento
Non vi è assorbimento in quanto Xenpozyme viene somministrato per via endovenosa.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di olipudasi alfa medio stimato (CV%) è di 13,1 L (18%).

Biotrasformazione
Olipudasi alfa è un enzima umano ricombinante e si prevede che venga eliminato a seguito di degradazione proteolitica in piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione
La clearance media (CV%) di olipudasi alfa è di 0,331 L/h (22%). L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 31,9 a 37,6 ore.

Linearità/Non linearità
Olipudasi alfa ha mostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi compreso tra 0,03 e 3 mg/kg. A seguito di un regime di incremento della dose da 0,1 alla dose di mantenimento di 3 mg/kg, somministrata una volta ogni 2 settimane, è stato riscontrato un accumulo minimo nei livelli plasmatici di olipudasi alfa.

Popolazioni speciali
In base al sesso, non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olipudasi alfa.
L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che in pazienti asiatici (n = 2) e in pazienti di altre etnie (n = 2), l'esposizione rientrava negli intervalli di esposizione osservati per i pazienti caucasici.

Anziani (età ≥65 anni)
L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha indicato una differenza di esposizione negli anziani (solo 2 pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni sono stati inclusi in studi clinici con Xenpozyme).

Pazienti pediatrici
La PK di olipudasi alfa è stata valutata in 20 pazienti pediatrici, tra cui 4 pazienti adolescenti, 9 bambini (età compresa fra 6 e meno di 12 anni) e 7 bambini/neonati (età inferiore a 6 anni) (Tabella 11). Le esposizioni a olipudasi alfa erano inferiori nei pazienti pediatrici rispetto a quelle dei pazienti adulti. Tuttavia, queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Tabella 11. Media (CV%) dei parametri PK di olipudasi alfa, in pazienti adolescenti, bambini e bambini/neonati con ASMD, dopo somministrazione di 3 mg/kg ogni 2 settimane

Fascia di età	Età (anni)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg · h/mL)
Adolescenti (n = 4)	12, <18	27,5 (8)	529 (7)
Bambini (n = 9)	6, <12	24,0 (10)	450 (15)
Bambini/Neonati (n = 7)	<6	22,8 (8)	403 (11)

Le statistiche descrittive rappresentano le stime a posteriori *(post hoc)* delle esposizioni allo stato stazionario *(steady state)*, utilizzando l'analisi PK di popolazione.
$AUC_{0-\tau}$: area sotto la curva della concentrazione plasmatica rispetto al tempo nell'arco di un intervallo di somministrazione; C_{max}: concentrazione plasmatica massima; n: numero totale di pazienti.

Compromissione epatica
Olipudasi alfa è una proteina ricombinante e si prevede che venga eliminata a seguito di degradazione proteolitica. Pertanto, non si prevede che una funzionalità epatica compromessa influisca sulla farmacocinetica di olipudasi alfa.

Compromissione renale
Nello studio ASCEND sono stati inclusi quattro pazienti (11,1%) con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥60 mL/min e <90 mL/min). Nei pazienti con danno renale lieve, non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olipudasi alfa. L'impatto della compromissione renale da moderata a severa sulla farmacocinetica di olipudasi alfa non è noto. Non si prevede che olipudasi alfa venga eliminato attraverso l'escrezione renale. Pertanto, non si prevede che una compromissione renale influisca sulla farmacocinetica di olipudasi alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e tossicità a dose ripetuta condotti su animali con ceppo selvatico *(wild-type)* (topi, ratti, conigli, cani e scimmie), a livelli di dose 10 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). Non sono stati condotti studi volti a valutare il potenziale mutageno e carcinogenico di olipudasi alfa.
In topi geneticamente modificati *(knockout)* per la sfingomielinasi acida (ASMKO) (un modello di malattia per l'ASMD), è stata osservata mortalità dopo una somministrazione di dosi singole di olipudasi alfa ≥3,3 volte superiori alla MRHD mediante iniezione endovenosa in bolo. Tuttavia, gli studi a dosi ripetute mostrano che la somministrazione di olipudasi alfa, secondo un regime di incremento della dose, non ha causato mortalità correlata al composto e ha ridotto la severità di altre evidenze di tossicità fino alla dose più alta testata pari a 10 volte la MRHD.
È stato osservato un aumento dell'incidenza di exencefalia quando femmine gravide di topo erano trattate quotidianamente con olipudasi alfa a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana, alla dose e alla frequenza terapeutiche di mantenimento raccomandate. Questa incidenza era leggermente superiore ai dati di controllo storici. La rilevanza di questa osservazione per l'uomo non è nota. La somministrazione giornaliera endovenosa di olipudasi alfa a femmine di coniglio gravide non ha determinato malformazioni o alterazioni fetali, con esposizioni significativamente superiori all'esposizione umana, alla dose e alla frequenza terapeutiche di mantenimento raccomandate.
Nei topi trattati con olipudasi alfa a 3 mg/kg a partire dal 7° giorno successivo al parto, olipudasi alfa è stato rilevato nel latte 2 giorni dopo la somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
L-metionina
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Saccarosio

6.2 Incompatibilità
In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità
Flaconcini non aperti
60 mesi.

Medicinale ricostituito
Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, è stata dimostrata stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso per un massimo di 24 ore a 2 °C - 8 °C o 6 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C).
Dal punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente per la diluizione, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima della diluizione sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C - 8 °C.

Medicinale diluito
Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è stata dimostrata stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso a dosi tra 0,1 mg/mL e 3,5 mg/mL per 24 ore a 2 °C – 8 °C e fino a 12 ore (incluso il tempo di infusione), se conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C).
Da un punto di vista microbiologico, il medicinale diluito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C seguite da 12 ore (incluso il tempo di infusione), a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Xenpozyme 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
4 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino da 5 mL (di vetro tipo I) con un tappo in clorobutile-elastomero siliconato per liofilizzazione e un sigillo in alluminio con un cappuccio di plastica rimovibile (*flip-off cap*).
Ogni confezione contiene 1, 5 o 10 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
20 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino da 20 mL (di vetro, tipo I) con un tappo di liofilizzazione siliconato in clorobutil-elastomero e un sigillo in alluminio con un cappuccio di plastica rimovibile.
Ogni confezione contiene 1, 5, 10 o 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
I flaconcini sono esclusivamente monouso.
Le infusioni devono essere somministrate in modo graduale, preferibilmente utilizzando una pompa per infusione.

Preparazione della soluzione da somministrare
La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e quindi somministrata attraverso infusione endovenosa.
Le fasi di ricostituzione e diluizione devono essere completate in condizioni asettiche. Durante la preparazione della soluzione per infusione, non utilizzare mai dispositivi filtranti. Durante le fasi di ricostituzione e diluizione, evitare la formazione di schiuma.
1) Sulla base del peso del singolo paziente e della dose prescritta, determinare il numero di flaconcini da ricostituire. Peso del paziente (kg) • dose (mg/kg) = dose del paziente (in mg). Per esempio, se si utilizza un flaconcino da 20 mg: dose del paziente (in mg) divisa per 20 mg/flaconcino = numero di flaconcini da ricostituire. Se il numero di flaconcini include una frazione, arrotondare al numero intero successivo.
2) Rimuovere dal frigorifero il numero richiesto di flaconcini e metterli da parte per circa 20-30 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente.
3) Ricostituire ciascun flaconcino iniettando:
   - 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino da 4 mg,
   - 5,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino da 20 mg,
   utilizzando una tecnica di aggiunta lenta, goccia a goccia, contro la parete interna del flaconcino.
4) Inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino. Ogni flaconcino produrrà una soluzione trasparente e incolore da 4 mg/mL.
5) Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita all'interno dei flaconcini per rilevare la presenza di materiale particellare e scolorimento. La soluzione di Xenpozyme deve essere trasparente e incolore. Non utilizzare flaconcini che presentino particelle opache o scolorimento.
6) Aspirare il volume della soluzione ricostituita, corrispondente alla dose prescritta, dal numero appropriato di flaconcini e diluire con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), in una siringa o in una sacca per infusione a seconda del volume infusionale (vedere la Tabella 12 per il volume totale di infusione raccomandato sulla base dell'età e/o del peso del paziente).

Tabella 12. Volumi di infusione raccomandati

	Peso corporeo da ≥3 kg a <10 kg	Peso corporeo da ≥10 kg a <20 kg	Peso corporeo ≥20 kg (pazienti pediatrici di età <18 anni)	Pazienti adulti (età ≥18 anni)
Dose (mg/kg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)
0,03	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	5	NA
0,1	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	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

- Nei pazienti pediatrici, per volumi finali di infusione variabili sulla base del peso corporeo (vedere Tabella 12):
  - in una siringa vuota da 10 mL, preparare una soluzione per infusione a 0,1 mg/mL aggiungendo 0,25 mL (1 mg) della soluzione ricostituita preparata al punto 3) e 9,75 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)
  - calcolare il volume (mL) necessario per ottenere la dose del paziente (mg).
    Esempio: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/mL = 3 mL.
- Istruzioni di diluizione per un volume totale compreso fra ≥5 mL e ≤20 mL, con l'uso di una siringa:
  - iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita contro la parete interna della siringa vuota
  - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della siringa).
- Istruzioni di diluizione per un volume totale ≥50 mL con l'uso di una sacca per infusione:
  - sacca per infusione vuota:
    - nella sacca per infusione sterile, di dimensioni appropriate, iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita al punto 3)
    - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca)
  - sacca per infusione preriempita:
    - prelevare dalla sacca per infusione preriempita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) il volume di soluzione fisiologica normale per ottenere un volume finale come specificato nella Tabella 12
    - aggiungere lentamente nella sacca per infusione il volume richiesto di soluzione ricostituita al punto 3) (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca).

7) Per miscelare, capovolgere delicatamente la siringa o la sacca per infusione. Non agitare. Trattandosi di una soluzione proteica, dopo la diluizione si verifica occasionalmente una lieve flocculazione (descritta come sottili fibre traslucide).
8) Durante la somministrazione, la soluzione diluita deve essere filtrata attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0,2 µm.
9) Una volta completata l'infusione, la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione utilizzata per l'ultima parte dell'infusione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Gennaio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

XENPOZYME® 4 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino
Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 747,92
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.234,37
XENPOZYME® 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino
Prezzo *ex factory* (IVA esclusa): € 3.739,61
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 6.171,85
Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory* come da condizioni negoziali.
Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare (RRL).
Classe di rimborsabilità: H

Xenpozyme®
(olipudasi alfa)

MAT-IT-2600138 - Codice magazzino 10074535