ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
19.03.2024 № 467
Реєстраційне посвідчення №UA/20390/01/01

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КСЕНПОЗИМ
(XENPOZYME®)

Склад:
діюча речовина: оліпудаза альфа (olipudase alfa);
1 флакон містить 20 мг оліпудази альфа;
після відновлення 1 мл містить 4 мг оліпудази альфа;
допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат; сахароза; L-метіонін.

Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Ферменти. Код АТХ А16А В25.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Оліпудаза альфа є рекомбінантною кислою сфінгомієліназою людини, яка зменшує накопичення сфінгомієліну (СМ) в органах пацієнтів з дефіцитом кислої сфінгомієлінази (ДКСМ).
Клінічна ефективність та безпека
Ефективність оліпудази альфа вивчали в 3 клінічних дослідженнях (дослідження ASCEND за участю дорослих пацієнтів, дослідження ASCEND-Peds за участю дітей та розширене дослідження за участю дорослих пацієнтів та дітей) загалом у 61 пацієнта з ДКСМ.
Клінічне дослідження у дорослих пацієнтів
Дослідження ASCEND – це багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази II/III з повторним дозуванням дорослим пацієнтам з ДКСМ типу A/B та B. Загалом 36 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання препарату Ксенпозим або плацебо. Лікування проводили в обох групах у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз кожні 2 тижні. У пацієнтів, які отримували оліпудазу альфа, дозу титрували від 0,1 мг/кг до цільової дози 3 мг/кг. Дослідження було розділене на 2 послідовні періоди: рандомізований плацебо-контрольований подвійно сліпий період первинного аналізу (ППА), який тривав до 52-го тижня, а потім період продовження лікування (ППЛ) до 4 років.
Пацієнти, рандомізовані до групи плацебо в ППА, перейшли на активне лікування в ППЛ з досягненням цільової дози 3 мг/кг, тоді як пацієнти, відразу розподілені у групу лікарського засобу Ксенпозим, продовжували лікування.
Пацієнти, включені в дослідження, мали дифузійну здатність легень щодо монооксиду вуглецю (DLco) ≤ 70 % від прогнозованого нормального значення, об'єм селезінки ≥ 6 разів

більше норми, що виміряно за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), і ≥ 5 балів за шкалою спленомегалії. Загалом демографічні характеристики та характеристики захворювання пацієнтів на вихідному рівні були подібними в обох групах лікування. Медіана віку пацієнтів становила 30 років (діапазон 18–66 років). Середній вік (стандартне відхилення (СВ)) встановлення діагнозу ДКСМ становив 18 (18,4) років. На вихідному рівні неврологічні прояви спостерігалися у 9 з 36 дорослих пацієнтів (25 %), що відповідало клінічному діагнозу ДКСМ типу A/B. У інших 27 пацієнтів клінічний діагноз відповідав ДКСМ типу B.

Це дослідження мало 2 окремі первинні кінцеві точки ефективності: відсоткова зміна від вихідного рівня до 52-го тижня показника DLco (у % від прогнозованої норми) і об'єму селезінки (кратно нормі), що виміряно за допомогою МРТ.

Вторинні кінцеві точки ефективності включали відсоткову зміну об'єму печінки (кратно нормі) і кількості тромбоцитів від вихідного рівня до 52-го тижня. Також оцінювали фармакодинамічні параметри (рівні цераміду та лізосфінгомієліну (деацильованої форми СМ)).

Покращення середньої відсоткової зміни (у %) прогнозованого DLco ($p = 0,0004$) і об'єму селезінки ($p < 0,0001$), а також середнього об'єму печінки ($p < 0,0001$) і кількості тромбоцитів ($p = 0,0185$) спостерігалося в групі лікарського засобу Ксенпозим порівняно з групою плацебо протягом 52-тижневого періоду первинного аналізу. Значне покращення середньої відсоткової зміни (у %) прогнозованого DLco, об'єму селезінки, об'єму печінки та кількості тромбоцитів спостерігалося на 26-му тижні лікування при першому оцінюванні кінцевої точки після введення дози.

Результати ППА на 52-му тижні представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Середні значення (СВ) кінцевих точок ефективності на вихідному рівні та середня відсоткова зміна (СП) за методом найменших квадратів (МНК) від вихідного рівня до 52-го тижня

Показник	Плацебо (n = 18)	Ксенпозим (n = 18)	Різниця (95 % ДІ)	p-значення*
Первинні кінцеві точки				
Середнє значення (%) прогнозованого DLco на вихідному рівні	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	Н/З	Н/З
Відсоткова зміна (%) прогнозованого DLco від вихідного рівня до 52-го тижня	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) (9,3, 28,7)	0,0004
Середній об'єм селезінки (кратно нормі) на вихідному рівні	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	Н/З	Н/З
Відсоткова зміна об'єму селезінки від вихідного рівня до 52-го тижня	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) (-47,1, -32,8)	< 0,0001
Вторинні кінцеві точки				
Середній об'єм печінки (кратно нормі) на вихідному рівні	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	Н/З	Н/З
Відсоткова зміна об'єму печінки від вихідного рівня до 52-го тижня	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) (-33,9, -19,3)	< 0,0001

Середня кількість тромбоцитів (10^9/л) на вихідному рівні	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	Н/З	Н/З
Відсоткова зміна кількості тромбоцитів від вихідного рівня до 52-го тижня	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) (2,6, 26,1)	0,0185

* Статистична значущість після коригування множинності.
Н/З – не застосовується.

Крім того, лізосфінгомієлін, рівень якого істотно підвищений у плазмі крові пацієнтів з ДКСМ, значно знизився, що відображає зниження вмісту сфінгомієліну в тканинах. Середня відсоткова зміна за МНК від вихідного рівня до 52-го тижня (СП) рівня лізосфінгомієліну у плазмі крові перед інфузією становила 77,7 % (3,9) у групі лікування лікарським засобом Ксенпозим порівняно з 5,0 % (4,2) у групі плацебо. Вміст сфінгомієліну в печінці за гістопатологічною оцінкою знизився на 92,0 % (СП 8,1) від вихідного рівня до 52-го тижня у групі лікування лікарським засобом Ксенпозим (порівняно з +10,3 % (СП 7,8) у групі плацебо).
17 з 18 пацієнтів, які раніше отримували плацебо, і 18 з 18 пацієнтів, які раніше отримували оліпудазу альфа протягом 52 тижнів (ППА), відповідно почали або продовжували лікування оліпудазою альфа протягом періоду до 4 років. Тривалий вплив оліпудази альфа на кінцеві точки ефективності до 104-го тижня представлено на рисунках 1 і 2 та в таблиці 2.

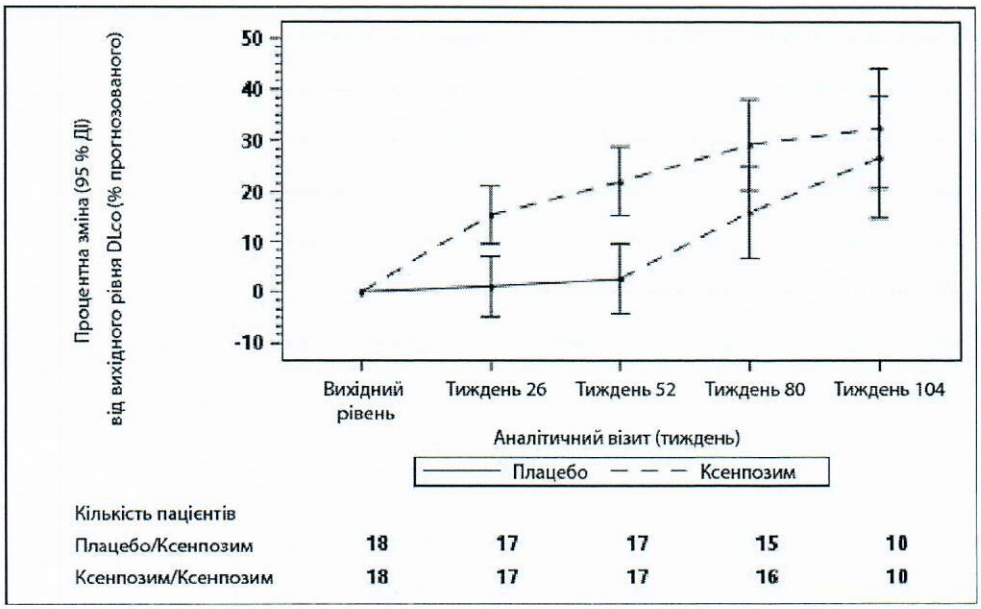


Рис. 1. Графік середніх значень за МНК (95 % ДІ) відсоткової зміни DLco (% прогнозованого) від вихідного рівня до 104-го тижня, популяція mITT (modified intent-to-treat, модифікована популяція пацієнтів, яким було призначено лікування: рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні 1 інфузію, частково або у повній мірі)

Вертикальні смуги представляють 95 % ДІ для середніх значень за МНК.
Середні значення за МНК та 95 % ДІ базуються на змішаній моделі для підходу до повторних вимірювань з використанням даних до 104-го тижня.
Пацієнти в групі плацебо/Ксенпозим отримували плацебо до 52-го тижня і після цього переходили на оліпудазу альфа.

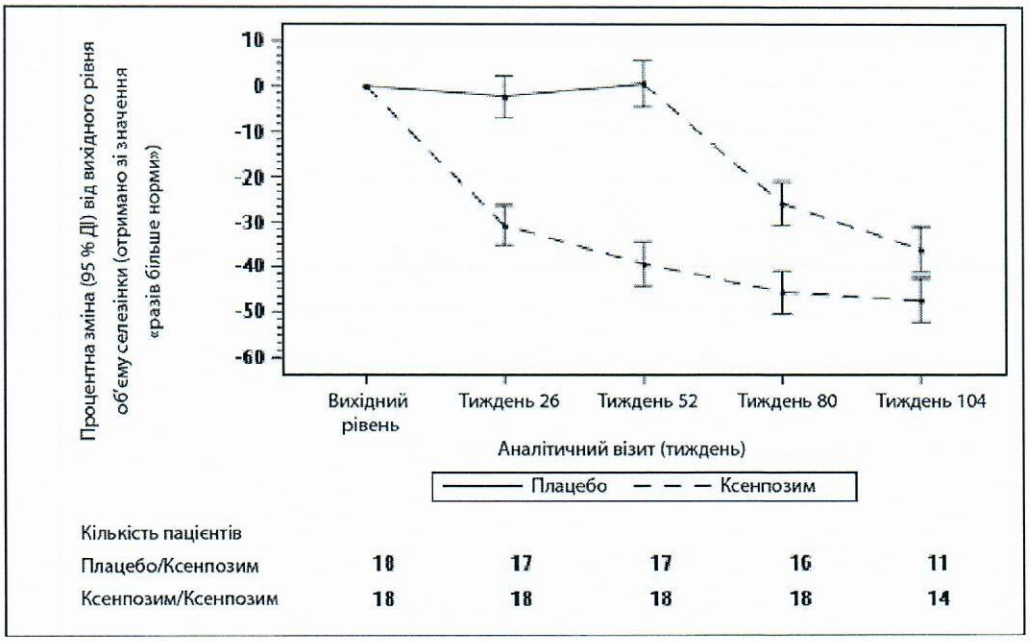


Рис. 2. Графік середніх значень за МНК (95 % ДІ) процентної зміни об'єму селезінки (кратно нормі) від вихідного рівня до 104-го тижня, популяція mITT (modified intent-to-treat, модифікована популяція пацієнтів, яким було призначено лікування: рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні 1 інфузію, частково або у повній мірі)

Вертикальні смуги представляють 95 % ДІ для середніх значень за МНК.
Середні значення за МНК та 95 % ДІ базуються на змішаній моделі для підходу до повторних вимірювань з використанням даних до 104-го тижня.
Пацієнти в групі плацебо/Ксенпозим отримували плацебо до 52-го тижня і після цього переходили на оліпудазу альфа.

Таблиця 2

Середня відсоткова зміна за МНК (СП) від вихідного рівня до 104-го тижня об'єму печінки (кратно нормі) та кількості тромбоцитів (10^9/л) у пацієнтів, які отримували Ксенпозим протягом 104 тижнів

Показник	Група попереднього застосування оліпудази альфа	
	тиждень 52 (початок ППЛ)	тиждень 104
N Відсоткова зміна об'єму печінки (СВ)	17 -27,8 (2,5)	14 -33,4 (2,2)
N Відсоткова зміна кількості тромбоцитів (СВ)	18 16,6 (4,0)	13 24,9 (6,9)

N – кількість пацієнтів

Розширене дослідження за участю дорослих пацієнтів

П'ять дорослих пацієнтів із ДКСМ, які брали участь у відкритому дослідженні з підвищенням дози, продовжували лікування в рамках відкритого розширеного дослідження і отримували оліпудазу альфа протягом періоду до > 9 років.
Протягом дослідження у дорослих пацієнтів спостерігалося стійке покращення у % прогнозованого DLco, об'ємів селезінки та печінки та кількості тромбоцитів порівняно з вихідним рівнем (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Середня відсоткова зміна (СВ) параметрів ефективності від вихідного рівня до місяця 78

Показник	Місяць 78 (N = 5)
Відсоткова зміна у % прогнозованого DLco (СВ)	55,3 % (48,1)
Відсоткова зміна об'єму селезінки (СВ)	-59,5 % (4,7)
Відсоткова зміна об'єму печінки (СВ)	-43,7 % (16,7)
Відсоткова зміна кількості тромбоцитів (СВ)	38,5 % (14,7)

N – кількість пацієнтів

Діти

Дослідження ASCEND-Peds (клінічне дослідження фази 1/2) – це багатоцентрове відкрите дослідження з повторним дозуванням для оцінки безпеки та переносимості застосування оліпудази альфа протягом 64 тижнів дітям (віком < 18 років) із ДКСМ (типи A/B та B). Крім того, на 52-му тижні було оцінено пошукові кінцеві точки ефективності, пов'язані з органомегалією, функціями легень і печінки, а також лінійним зростанням.

Загалом 20 пацієнтам (4 дітям віком від 12 до < 18 років, 9 дітям віком від 6 до < 12 років і 7 дітям віком < 6 років) застосовували оліпудазу альфа за схемою збільшення дози від 0,03 мг/кг до цільової дози 3 мг/кг. Лікування проводили у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на 2 тижні протягом періоду до 64 тижнів. Пацієнти, включені в дослідження, мали об'єм селезінки ≥ 5 разів більше норми, що виміряно за допомогою МРТ. Пацієнти були розподілені по вікових групах від 1,5 до 17,5 року, причому обидві статі були представлені однаково. Середній вік (СВ) при встановлені діагнозу ДКСМ становив 2,5 (2,5) року. На вихідному рівні неврологічні прояви спостерігалися у 8 з 20 пацієнтів дитячого віку (40 %), що відповідало клінічному діагнозу ДКСМ типу A/B. У інших 12 пацієнтів клінічний діагноз відповідав ДКСМ типу B.

Лікування оліпудазою альфа призвело до покращення середньої відсоткової зміни у % прогнозованого DLco, об'ємів селезінки і печінки, кількості тромбоцитів і прогресування лінійного зростання (що вимірювали за Z-оцінкою зросту) на 52-му тижні порівняно з вихідним рівнем (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Середня відсоткова зміна за МНК (СП) або зміна (СВ) від вихідного рівня до 52-го тижня (всі вікові групи) параметрів ефективності

Показник	Вихідне значення (n = 20)	Тиждень 52 (n = 20)
Середнє значення % прогнозованого DLco (СВ) Відсоткова зміна у % прогнозованого DLco* 95 % ДІ	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Середній об'єм селезінки (кратно нормі) (СВ) Відсоткова зміна об'єму селезінки (кратно нормі) 95 % ДІ	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Середній об'єм печінки (кратно нормі) (СВ) Відсоткова зміна об'єму печінки (кратно нормі) 95 % ДІ	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Середня кількість тромбоцитів (10^9/л) (СВ) Відсоткова зміна кількості тромбоцитів	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6)

95 % ДІ		17,9, 50,1
Середнє значення Z-оцінки зросту (СВ) Зміна значення Z-оцінки зросту* 95 % ДІ	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

* DLco оцінювали у 9 дітей віком ≥ 5 років, які змогли виконати тест; зміну значення Z-оцінки зросту оцінювали у 19 дітей.

Крім того, середні за МНК рівні цераміду та лізосфінгомієліну у плазмі крові перед інфузією знижувалися на 57 % (СП: 5,1) та 87,2 % (СП: 1,3) відповідно порівняно з вихідним рівнем після 52 тижнів лікування.
Вплив оліпудази альфа на об'єм селезінки і печінки, кількість тромбоцитів і Z-оцінку зросту спостерігали у всіх вікових групах дітей, включених в дослідження.

Розширене дослідження за участю пацієнтів дитячого віку
Двадцять пацієнтів дитячого віку, які брали участь у дослідженні ASCEND-Peds, продовжували лікування в рамках відкритого розширеного дослідження і отримували оліпудазу альфа протягом періоду до > 8 років.
У дітей спостерігали стійке покращення параметрів ефективності (% прогнозованого DLco, об'єм селезінки і печінки, кількість тромбоцитів, Z-оцінки зросту і кістковий вік) протягом дослідження до 48-го місяця (див. таблицю 5).

Таблиця 5

Середня відсоткова зміна або зміна (СВ) від вихідного рівня до 48-го місяця (всі вікові групи) параметрів ефективності

Показник	Місяць 48
N Відсоткова зміна % прогнозованого DLco (СВ)	5 60,3 (58,5)
N Відсоткова зміна об'єму селезінки (СВ)	7 -69,1 (4,1)
N Відсоткова зміна об'єму печінки (СВ)	7 -55,4 (11,0)
N Відсоткова зміна кількості тромбоцитів (СВ)	5 35,8 (42,4)
N Зміна значення Z-оцінки зросту (СВ)	5 2,3 (0,8)
N Зміна кісткового віку (місяці) (СВ)	7 18,5 (19,0)

N – кількість пацієнтів.

Фармакокінетика.
Фармакокінетику (ФК) оліпудази альфа оцінювали у 49 дорослих пацієнтів з ДКСМ, які брали участь в усіх клінічних дослідженнях з одноразовим або багаторазовим введенням. При дозі 3 мг/кг, яку вводили один раз на 2 тижні, середні значення (відсотковий коефіцієнт варіації, КВ%) максимальної концентрації (C_{max}) і площі під кривою залежності концентрації від часу протягом інтервалу дозування ($AUC_{0-\tau}$) у рівноважному стані становили 30,2 мкг/мл (17 %) та 607 мкг.год/мл (20 %) відповідно.
Всмоктування
Абсорбція відсутня, оскільки Ксенпозим вводиться внутрішньовенно.
Розподіл
Розрахунковий середній (КВ%) об'єм розподілу оліпудази альфа становить 13,1 л (18 %).
Метаболізм

Оліпудаза альфа є рекомбінантним ферментом людини і, як очікується, елімінується шляхом протеолітичної деградації до малих пептидів і амінокислот.

Виведення

Середній (КВ%) кліренс оліпудази альфа становить 0,331 л/год (22 %). Середній кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) коливається від 31,9 до 37,6 години.

Лінійність/нелінійність

Оліпудаза альфа мала лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 0,03 до 3 мг/кг. Після застосування режиму збільшення дози від 0,1 до підтримувальної дози 3 мг/кг один раз кожні 2 тижні спостерігалося мінімальне накопичення оліпудази альфа в плазмі крові.

Особливі категорії пацієнтів

Жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці оліпудази альфа залежно від статі не спостерігалося.

Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що експозиція у представників монголоїдної раси (n = 2) і пацієнтів інших рас (n = 2) перебувала в межах діапазонів експозиції, що спостерігалися у пацієнтів європеоїдної раси.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Популяційний фармакокінетичний аналіз не продемонстрував різниці в експозиції у пацієнтів літнього віку (тільки 2 пацієнти віком від 65 до 75 років були включені в клінічні дослідження лікарського засобу Ксенпозим).

Діти

ФК оліпудази альфа оцінювали у 20 пацієнтів дитячого віку, включаючи 4 дітей віком від 12 до < 18 років, 9 дітей віком від 6 до < 12 років і 7 дітей віком < 6 років (таблиця 6). Експозиція оліпудази альфа була нижчою у пацієнтів дитячого віку порівняно з дорослими пацієнтами. Однак ці відмінності не вважалися клінічно значущими.

Таблиця 6

Середнє значення (КВ%) параметрів ФК оліпудази альфа після введення 3 мг/кг кожні 2 тижні у дітей віком від 12 до < 18 років, дітей віком від 6 до < 12 років та дітей віком < 6 років з ДКСМ

Вікова група	Вік (роки)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\tau}$ (мкг.год/мл)
Діти (n = 4)	від 12 до < 18	27,5 (8)	529 (7)
Діти (n = 9)	від 6 до < 12	24,0 (10)	450 (15)
Діти (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Описова статистика є апостеріорною оцінкою рівноважної експозиції з використанням популяційного ФК-аналізу.

$AUC_{0-\tau}$ – площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу протягом інтервалу дозування; C_{max} – максимальна концентрація в плазмі крові; n – загальна кількість пацієнтів.

Порушення функції печінки

Оліпудаза альфа є рекомбінантним білком і, як очікується, виводиться шляхом протеолітичної деградації. Таким чином, очікується, що порушення функції печінки не впливатиме на фармакокінетику оліпудази альфа.

Порушення функції нирок

Чотири пацієнти (11,1 %) з легким порушенням функції нирок (60 мл/хв ≤ кліренс креатиніну < 90 мл/хв) були включені в дослідження ASCEND. Жодних клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці оліпудази альфа у пацієнтів з легким порушенням функції нирок не було. Вплив помірного або тяжкого порушення функції нирок на фармакокінетику оліпудази альфа невідомий. Очікується, що оліпудаза альфа не виводиться нирками. Таким чином, очікується, що порушення функції нирок не впливатиме на фармакокінетику оліпудази альфа.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не продемонстрували особливої небезпеки для людини на основі досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози та токсичності багаторазових доз, проведених на тваринах дикого типу (мишах, щурах, кролях, собаках і мавпах) у дозах, що в 10 разів перевищують максимальну рекомендовану дозу для людини (МРДЛ). Дослідження мутагенного і канцерогенного потенціалу оліпудази альфа не проводилися.
У мишей з нокаутом кислої сфінгомієлінази (ASMKO) (модель захворювання для ДКСМ) спостерігалася смерть після внутрішньовенної болюсної ін'єкції одноразових доз оліпудази альфа, які в ≥ 3,3 раза перевищували МРДЛ. Однак дослідження з повторним дозуванням продемонстрували, що введення оліпудази альфа за схемою збільшення дози не призводило до смерті, пов'язаної з препаратом, і знижувало тяжкість інших проявів токсичності до найвищої випробуваної дози, що в 10 разів перевищувала МРДЛ.
Підвищена частота екзенцефалії спостерігалася у вагітних самок мишей у разі щоденного введення оліпудази альфа, рівень експозиції якої був меншим за експозицію у людини при рекомендованій підтримувальній терапевтичній дозі та частоті введення. Ця частота була дещо вищою, ніж історичні контрольні дані. Значимість цього спостереження для людини невідома. Щоденне внутрішньовенне введення оліпудази альфа вагітним самкам кролів не призводило до вад розвитку або відхилень у плода при експозиції, що значно перевищувала експозицію у людини при рекомендованій підтримувальній терапевтичній дозі та частоті введення.
У мишей, яким вводили 3 мг/кг оліпудази альфа на 7-й день після пологів, оліпудазу альфа було виявлено в молоці через 2 дні після введення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Ксенпозим застосовують як ферментозамісну терапію дітям і дорослим для лікування проявів дефіциту кислої сфінгомієлінази (ДКСМ) типу A/B або B, що не належать до проявів з боку центральної нервової системи (ЦНС).

Протипоказання.

Небезпечна для життя гіперчутливість (розвиток анафілактичної реакції) до оліпудази альфа або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу (див. розділ «Склад», «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарської взаємодії не проводилися. Оскільки оліпудаза альфа є рекомбінантним білком людини, не очікується лікарських взаємодій, опосередкованих цитохромом P450.

Особливості застосування.

Простеження

Для полегшення простеження біологічних лікарських засобів слід вносити до документації пацієнта повну інформацію про назву та номер серії введеного лікарського засобу.

Відсутність проходження через гематоенцефалічний бар'єр

Очікується, що Ксенпозим не буде проникати через гематоенцефалічний бар'єр або модулювати прояви захворювання в ЦНС.

Інфузійні реакції (ІР)

У клінічних дослідженнях ІР спостерігалися приблизно у 60 % пацієнтів, які отримували Ксенпозим. Ці ІР включали реакції гіперчутливості та гострофазові реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Найчастішими ІР були головний біль, кропив'янка, пірексія, нудота та блювання (див. розділ «Побічні реакції»). ІР зазвичай виникали у проміжку від введення інфузії до 24 годин після завершення інфузії. Серйозні побічні реакції, включаючи летальні

випадки, виникали внаслідок передозування під час фази поступового збільшення дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Передозування»).

Гіперчутливість/анафілаксія

У пацієнтів, які отримували Ксенпозим, спостерігалися реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях реакції гіперчутливості спостерігалися у 9 (22,5 %) дорослих пацієнтів та 9 (45 %) дітей, включаючи одну дитину, у якої спостерігалася анафілаксія.

Ведення пацієнтів

Пацієнти потребують ретельного моніторингу під час інфузії і протягом відповідного періоду часу після інфузії залежно від клінічної оцінки. Пацієнти повинні бути проінформовані про потенційні симптоми гіперчутливості/анафілаксії та проінструктовані негайно звернутися за медичною допомогою при появі симптомів. Ведення пацієнтів з ІР повинно базуватися на тяжкості ознак та симптомів і може включати тимчасове призупинення інфузії лікарського засобу Ксенпозим, зниження швидкості інфузії та/або відповідне медичне лікування.

При розвитку тяжкої гіперчутливості або анафілаксії слід негайно припинити застосування лікарського засобу Ксенпозим та розпочати відповідне медикаментозне лікування. Лікар, який призначає препарат, повинен оцінити ризики та переваги повторного початку застосування лікарського засобу Ксенпозим після анафілаксії або тяжкої реакції гіперчутливості. Якщо розглядається можливість повторного початку застосування лікарського засобу Ксенпозим після анафілаксії, лікар, який призначає препарат, повинен звернутися до місцевого представника компанії Санофі для отримання консультації щодо повторного початку застосування препарату. У пацієнтів з вираженою реакцією гіперчутливості може розглядатися проведення курсу десенсибілізації до лікарського засобу Ксенпозим (див. розділ «Побічні реакції»). При повторному початку застосування лікарського засобу Ксенпозим слід дотримуватися максимальної обережності та забезпечити доступність відповідних реанімаційних заходів.

При розвитку легких або помірних ІР можна уповільнити швидкість інфузії або тимчасово її призупинити, збільшити тривалість кожного кроку індивідуальної інфузії та/або зменшити дозу лікарського засобу Ксенпозим. Якщо пацієнт потребує зменшення дози, повторне її збільшення має проводитись за схемою збільшення дози, описаною у таблиці 7 та таблиці 8А для дорослих пацієнтів та дітей відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам можна попередньо призначити антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби та/або глюкокортикоїди для профілактики або зменшення алергічних реакцій.

Імуногенність

Під час клінічних досліджень у дорослих пацієнтів та дітей повідомляли про виявлення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ), що утворювалися під час лікування (див. розділ «Побічні реакції»). ІР та реакції гіперчутливості можуть виникати незалежно від появи АЛЗ. Більшість ІР і реакцій гіперчутливості були легкими або помірними і піддавалися лікуванню стандартними клінічними методами.

Можна розглянути доцільність проведення тестування на IgE АЛЗ у пацієнтів з тяжкою реакцією гіперчутливості на оліпудазу альфа.

Хоча в клінічних дослідженнях не повідомлялося про випадки втрати ефективності, можна розглянути доцільність проведення тестування на IgE АЛЗ у разі втрати відповіді на лікування.

Транзиторне підвищення рівня трансаміназ

Під час фази збільшення дози лікарського засобу Ксенпозим у клінічних дослідженнях повідомлялося про транзиторне підвищення рівня трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ)) протягом 24–48 годин після інфузій (див. розділ «Побічні реакції»). Під час наступної запланованої інфузії ці підвищені рівні

трансаміназ зазвичай поверталися до рівнів, що спостерігалися до інфузії лікарського засобу Ксенпозим.
Рівні трансаміназ (АЛТ і АСТ) слід визначати протягом 1 місяця до початку лікування лікарським засобом Ксенпозим (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час збільшення дози або при поновленні лікування після пропущених доз рівні трансаміназ слід визначати протягом 72 годин до наступної запланованої інфузії лікарського засобу Ксенпозим. Якщо вихідний рівень трансаміназ або рівень трансаміназ перед інфузією перевищує ВМН більше ніж в 2 рази під час збільшення дози, то слід додатково визначити рівні трансаміназ протягом 72 годин після закінчення інфузії. Якщо рівні трансаміназ перед інфузією перевищують вихідний рівень, а також більше ніж в 2 рази перевищують ВМН, можна скоригувати дозу лікарського засобу Ксенпозим (повторити попередню дозу або зменшити) чи тимчасово призупинити лікування залежно від ступеня підвищення рівня трансаміназ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
При досягненні рекомендованої підтримувальної дози можна проводити визначення рівнів трансаміназ у рамках рутинного клінічного ведення пацієнтів із ДКСМ.
Вміст натрію
Цей лікарський засіб містить 3,02 мг натрію на флакон, що еквівалентно 0,15 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослих і ≤ 0,38 % від максимально допустимої добової норми споживання натрію для дітей віком до 16 років.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Жінки репродуктивного віку
Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 14 днів після останньої дози, якщо прийом Ксенпозиму припинено.
Вагітність
Дані щодо застосування оліпудази альфа вагітним жінкам обмежені. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Лікарський засіб Ксенпозим не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективну контрацепцію, якщо тільки потенційна користь для вагітної не переважає потенційні ризики, у тому числі для плода.
Годування груддю
Інформація про екскрецію оліпудази альфа в грудне молоко людини відсутня. Оліпудазу альфа було виявлено в молоці мишей у період лактації (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Не можна виключити ризику для новонародженого/немовляти. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення лікування лікарським засобом Ксенпозим з огляду на користь годування груддю для дитини і користь лікування для жінки.
Фертильність
Дані про вплив оліпудази альфа на фертильність чоловіків та жінок відсутні. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий або непрямий негативний вплив на фертильність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Оскільки в клінічних дослідженнях повідомлялося про артеріальну гіпотензію, Ксенпозим може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та користуватися іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Ксенпозим необхідно проводити під наглядом медичного працівника, який має досвід лікування ДКСМ або інших спадкових порушень обміну речовин. Інфузію лікарського засобу Ксенпозим може виконувати лише медичний працівник, який має доступ до відповідних медичних засобів та пристроїв життєзабезпечення для лікування потенційних тяжких реакцій, таких як серйозні системні реакції гіперчутливості.

Дозування

Швидкий метаболізм накопиченого сфінгомієліну (СМ) оліпудазою альфа призводить до утворення прозапальних продуктів деградації, які можуть спричинити інфузійні реакції та/або транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів.

Лікування препаратом Ксенпозим завжди повинно починатися за схемою поступового збільшення дози (див. нижче) для мінімізації ризику реакцій, пов'язаних з інфузією, включаючи реакції гострої фази та підвищення рівня печінкових трансаміназ. Необхідно дотримуватися всіх інструкцій щодо дозування та введення, а також щодо підготовки та поводження з препаратом (див. нижче), щоб уникнути ризику передозування (див. розділ «Передозування»). Зверніть увагу, що схема поступового збільшення дози для пацієнтів дитячого віку відрізняється від схеми для дорослих. Окрім схеми поступового збільшення дози, кожну дозу слід вводити з поступовим збільшенням швидкості інфузії (див. таблиці 10 та 11).

Щодо пропущених доз див. також інформацію нижче. Можливість проведення інфузій пацієнту вдома слід розглядати лише після завершення фази поступового збільшення дози. Доза лікарського засобу Ксенпозим базується на фактичній масі тіла для пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) ≤ 30 або на оптимальній масі тіла для пацієнтів з ІМТ > 30 (див. нижче «Пацієнти з ІМТ > 30»).

Дорослі пацієнти

Фаза збільшення дози

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Ксенпозим становить 0,1 мг/кг* для дорослих пацієнтів (додаткові інструкції наведено у підрозділі, що стосується пропущених доз), а потім дозу слід збільшувати відповідно до схеми, представленої в таблиці 7.

Таблиця 7

Схема збільшення дози для дорослих пацієнтів

Дорослі пацієнти (≥ 18 років)	
Перша доза (день 1/тиждень 0)	0,1 мг/кг*
Друга доза (тиждень 2)	0,3 мг/кг*
Третя доза (тиждень 4)	0,3 мг/кг*
Четверта доза (тиждень 6)	0,6 мг/кг*
П'ята доза (тиждень 8)	0,6 мг/кг*
Шоста доза (тиждень 10)	1 мг/кг*
Сьома доза (тиждень 12)	2 мг/кг*
Восьма доза (тиждень 14)	3 мг/кг* (рекомендована підтримувальна доза)

* Фактична маса тіла використовується для пацієнтів з ІМТ ≤ 30. Для пацієнтів з ІМТ > 30 використовується оптимальна маса тіла, як описано нижче.

Підтримувальна фаза

Рекомендована підтримувальна доза лікарського засобу Ксенпозим становить 3 мг/кг* кожні 2 тижні.

* Фактична маса тіла використовується для пацієнтів з ІМТ ≤ 30. Для пацієнтів з ІМТ > 30 використовується оптимальна маса тіла, як описано нижче.

Діти

Фаза збільшення дози

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Ксенпозим становить 0,03 мг/кг* для пацієнтів дитячого віку, а потім дозу слід збільшувати відповідно до схеми, представленої в таблиці 8.

Таблиця 8А

Схема зі збільшенням дози у пацієнтів дитячого віку

Діти (від 0 до < 18 років)	
Перша доза (день 1/тиждень 0)	0,03 мг/кг*
Друга доза (тиждень 2)	0,1 мг/кг*
Третя доза (тиждень 4)	0,3 мг/кг*
Четверта доза (тиждень 6)	0,3 мг/кг*
П'ята доза (тиждень 8)	0,6 мг/кг*
Шоста доза (тиждень 10)	0,6 мг/кг*
Сьома доза (тиждень 12)	1 мг/кг*
Восьма доза (тиждень 14)	2 мг/кг*
Дев'ята доза (тиждень 16)	3 мг/кг* (рекомендована підтримувальна доза)

* Фактична маса тіла використовується для пацієнтів з ІМТ ≤ 30. Для пацієнтів з ІМТ > 30 використовується оптимальна маса тіла, як описано нижче.

Підтримувальна фаза

Рекомендована підтримувальна доза лікарського засобу Ксенпозим становить 3 мг/кг* кожні 2 тижні.

* Фактична маса тіла використовується для пацієнтів з ІМТ ≤ 30. Для пацієнтів з ІМТ > 30 використовується оптимальна маса тіла, як описано нижче.

Пацієнти з ІМТ > 30

Значення маси тіла, що використовується для розрахунку дози лікарського засобу Ксенпозим для дорослих пацієнтів і дітей з індексом маси тіла (ІМТ) > 30, визначається за допомогою описаного нижче методу (для фаз збільшення дози і підтримувальної дози).

Маса тіла (кг), що використовується для розрахунку дози = 30 × (фактичний зріст у метрах)^2.

Приклад:

Для пацієнта з:

ІМТ 38

маса тіла 110 кг

зріст 1,7 м.

Доза, яку слід вводити, розраховується з використанням значення маси тіла 30 × 1,7^2 = 86,7 кг.

Пропущені дози

Доза вважається пропущеною, якщо вона не введена протягом 3 днів від запланованої дати. Якщо доза лікарського засобу Ксенпозим пропущена, слід якомога швидше ввести наступну дозу, як описано нижче. Потім препарат слід вводити кожні 2 тижні з дати останнього введення.

Схема підвищення дози при застосуванні препарату Ксенпозим розроблена для запобігання швидкому вивільненню катаболітів, оскільки це може призвести до серйозної токсичності, такої як запалення печінки / підвищення рівня трансаміназ, серйозних та небезпечних для життя реакцій, пов'язаних з інфузією, або навіть смерті (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Передозування»). Пацієнт, у якого не було значного зменшення накопичення сфінгомієліну або підозрюється повторне накопичення через пропущені дози, повинен відновити лікування з нижчої дози.

Таблиця 8Б

Рекомендації щодо дозування препарату Ксенпозим для дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого вікупісля пропуску однієї або декількох доз

Послідовно пропущені дози	**Фаза підвищення дози**	**Фаза підтримуючої терапії**
Якщо пропущена 1 інфузія*	Слід ввести останню переносиму дозу, перш ніж відновити підвищення дози відповідно до схеми для дорослих (таблиця 7) або для пацієнтів дитячого віку (таблиця 8А).	Слід ввести підтримуючу дозу та відповідно скоригувати графік лікування.
Якщо пропущені 2 послідовні інфузії*	Слід ввести дозу, на 1 рівень нижчу від останньої переносимої дози (використовуючи мінімальну дозу 0,3 мг/кг), перш ніж відновити підвищення дози відповідно до таблиці 7 або таблиці 8А.	Слід ввести дозу, на 1 рівень нижчу від підтримуючої дози (тобто 2 мг/кг). Потім для наступних інфузій слід вводити підтримуючу дозу (3 мг/кг) кожні 2 тижні.
Якщо пропущені 3 або більше послідовних інфузії	Для дорослих пацієнтів, які не завершили підвищення дози відповідно до схеми, слід повторно розпочати підвищення дози за схемою, починаючи з першої дози підвищення, описаної в таблиці 7. Для пацієнтів дитячого віку, які не завершили підвищення дози відповідно до схеми, слід повторно розпочати підвищення дози за схемою, починаючи з першої дози підвищення, описаної в таблиці 8А.	Для дорослих пацієнтів, які пропустили підтримуючі дози протягом 3 або більше послідовних доз, під час яких міг накопичитися сфінгомієлін, рекомендується повторно розпочати підвищення дози за схемою, починаючи з першої дози підвищення, описаної в таблиці 7. Для пацієнтів дитячого віку, які пропустили підтримуючі дози протягом 3 або більше послідовних доз, під час яких міг накопичитися сфінгомієлін, рекомендується повторно розпочати підвищення дози за схемою, починаючи з першої дози підвищення, описаної в таблиці 8А.

* У разі якщо наступна запланована інфузія після пропущеної дози становить 0,3 або 0,6 мг/кг, цю дозу слід вводити двічі відповідно до таблиці 7 та таблиці 8А.

Моніторинг рівня трансаміназ

Рівні трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ)) слід визначати до початку лікування та контролювати на кожному етапі збільшення дози (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо рівні трансаміназ перед інфузією перевищують вихідний рівень, а також більше ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми (ВМН), можна скоригувати дозу лікарського засобу Ксенпозим (повторити попередню дозу або зменшити) чи тимчасово призупинити лікування залежно від ступеня

підвищення рівня трансаміназ. Якщо пацієнт потребує коригування дози або призупинення лікування, повторний початок лікування має здійснюватися згідно зі схемою збільшення дози, описаною в таблиці 7 і таблиці 8А для дорослих і дітей відповідно, а також згідно з рекомендаціями щодо пропущених доз (див. розділ з інформацією про пропущені дози).

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком понад 65 років коригування дози не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки коригування дози не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок коригування дози не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Ксенпозим призначений тільки для внутрішньовенного введення. Флакони призначені тільки для одноразового використання. Інфузії слід вводити поетапно, бажано за допомогою інфузійного насоса.

Інструкції щодо відновлення та розведення лікарського засобу перед введенням

Приготування дозованого розчину

Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій необхідно відновити стерильною водою для ін'єкцій, розвести розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій і потім ввести шляхом внутрішньовенної інфузії.

Етапи відновлення і розведення повинні виконуватися в асептичних умовах. У жодний момент часу при приготуванні інфузійного розчину не можна використовувати фільтрувальні пристрої. Слід уникати утворення піни на етапах відновлення і розведення.

1. Визначити кількість флаконів, що підлягають відновленню, з огляду на масу тіла конкретного пацієнта і призначену дозу.

Маса тіла пацієнта (кг) × доза (мг/кг) = доза для пацієнта (в мг). Доза для пацієнта (в мг), розділена на 20 мг/флакон = кількість флаконів для відновлення. Якщо кількість флаконів включає частку, слід округлити до наступного цілого числа.

2. Дістати потрібну кількість флаконів з холодильника і залишити приблизно на 20–30 хвилин, щоб вони досягли кімнатної температури.
3. Розвести кожен флакон шляхом додавання 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон, використовуючи техніку повільного додавання по краплях по внутрішній стінці флакона.
4. Акуратно нахиляти і покрутити флакон. Кожен флакон міститиме 4 мг/мл прозорого безбарвного розчину.
5. Візуально оглянути відновлений розчин у флаконах на наявність твердих часток і забарвлення. Розчин Ксенпозим повинен бути прозорим і безбарвним. Не слід використовувати флакони з непрозорими частками або зі зміною кольору.
6. Набрати об'єм відновленого розчину, який відповідає призначеній дозі, з відповідної кількості флаконів і розвести розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій у шприці або інфузійному пакеті залежно від об'єму інфузії (див. таблицю 9 щодо рекомендованого загального об'єму інфузії на основі віку та/або маси тіла пацієнта).

Таблиця 9

Рекомендовані об'єми інфузії

Доза (мг/кг)	Маса тіла від ≥ 3 кг до < 10 кг	Маса тіла від ≥ 10 кг до < 20 кг	Маса тіла ≥ 20 кг (діти віком < 18 років)	Дорослі пацієнти (≥ 18 років)
	Загальний об'єм інфузії (мл)			
0,03	Варіабельний об'єм, варіює залежно від маси тіла пацієнта	Варіабельний об'єм, варіює залежно від маси тіла пацієнта	5	Н/З
0,1	Варіабельний об'єм, варіює залежно від маси тіла пацієнта	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

• Для варіабельних кінцевих об'ємів інфузії залежно від маси тіла у дітей (див. таблицю 9):

- Приготувати розчин для інфузій 0,1 мг/мл, набравши 0,25 мл (1 мг) відновленого розчину, приготованого на етапі 3, і 9,75 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій в порожній шприц об'ємом 10 мл.
- Розрахувати об'єм (мл), необхідний для отримання дози для пацієнта (мг).

Приклад: 0,3 мг ÷ 0,1 мг/мл = 3 мл

• Інструкція з розведення для загального об'єму від ≥ 5 мл до ≤ 20 мл з використанням шприца.

- Повільно ввести необхідний об'єм відновленого розчину по внутрішній стінці порожнього шприца.
- Повільно додати достатню кількість розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, щоб отримати необхідний загальний об'єм інфузії (уникати утворення піни всередині шприца).

• Інструкції з розведення для загального об'єму ≥ 50 мл з використанням інфузійного пакета.

- Порожній інфузійний пакет:
  - Повільно ввести необхідний об'єм відновленого розчину, приготованого на етапі 3, в стерильний інфузійний пакет відповідного розміру.
  - Повільно додати достатню кількість розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, щоб отримати необхідний загальний об'єм інфузії (уникати утворення піни всередині пакета).
- Попередньо заповнений інфузійний пакет:
  - Видалити з інфузійного пакета, попередньо заповненого розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, такий об'єм фізіологічного розчину, щоб отримати кінцевий об'єм, як зазначено в таблиці 9.
  - Повільно додати необхідний об'єм відновленого розчину, приготованого на етапі 3, до інфузійного пакета (уникати утворення піни всередині пакета).

7. Акуратно перевертати шприц або пакет для інфузій, щоб перемішати. Не струшувати. Оскільки це білковий розчин, після розведення іноді виникає невелика флокуляція (описується як тонкі напівпрозорі волокна).
8. Під час введення розведений розчин необхідно фільтрувати через вбудований в лінію фільтр з низьким рівнем зв'язування білків 0,2 мкм.
9. Після завершення інфузії інфузійну лінію слід промити розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, використовуючи ту саму швидкість інфузії, що і для останньої частини інфузії.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Після відновлення та розведення розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії необхідно поступово збільшувати під час інфузії лише за відсутності інфузійних реакцій (рекомендації у разі розвитку інфузійних реакцій наводяться у розділі «Особливості застосування»). Швидкість інфузії та тривалість інфузії (+/- 5 хв) для кожного кроку інфузії детально описані в таблиці 10 та таблиці 11.
При визначенні швидкості інфузії за таблицями 10 та 11 використовуйте рівень дози зі схеми поступового збільшення дози, наведеної в таблиці 7 (для дорослих) або таблиці 8А (для пацієнтів дитячого віку).

Таблиця 10

Швидкість інфузії та тривалість інфузії для дорослих пацієнтів

Доза* (мг/кг)	Швидкість інфузії Тривалість інфузії				Орієнтовна тривалість інфузії
	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4	
0,1	20 мл/год протягом 20 хвилин	60 мл/год протягом 15 хвилин	Н/З	Н/З	35 хвилин
від 0,3 до 3	3,33 мл/год протягом 20 хвилин	10 мл/год протягом 20 хвилин	20 мл/год протягом 20 хвилин	33,33 мл/год протягом 160 хвилин	220 хвилин

Н/З – не застосовується.
* Рівень дози згідно зі схемою поступового збільшення дози в таблиці 7.

Таблиця 11

Швидкість інфузії та тривалість інфузії для пацієнтів дитячого віку

Доза* (мг/кг)	Швидкість інфузії Тривалість інфузії				Орієнтовна тривалість інфузії
	Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4	
0,03	0,1 мг/кг/год протягом усього часу інфузії	Н/З	Н/З	Н/З	18 хвилин
0,1	0,1 мг/кг/год протягом 20 хвилин	0,3 мг/кг/год надалі	Н/З	Н/З	35 хвилин
0,3	0,1 мг/кг/год протягом 20 хвилин	0,3 мг/кг/год протягом 20 хвилин	0,6 мг/кг/год надалі	Н/З	60 хвилин
0,6	0,1 мг/кг/год протягом 20 хвилин	0,3 мг/кг/год протягом 20 хвилин	0,6 мг/кг/год протягом 20 хвилин	1 мг/кг/год надалі	80 хвилин
1					100 хвилин
2					160 хвилин

3					220 хвилин

Н/З – не застосовується.
* Рівень дози згідно зі схемою поступового збільшення дози в таблиці 8А.

Під час інфузії слід контролювати ознаки та симптоми інфузійних реакцій (ІР), таких як головний біль, кропив'янка, пірексія, нудота та блювання, а також інші ознаки або симптоми гіперчутливості. Залежно від тяжкості симптомів інфузія може бути уповільнена, призупинена або припинена, а також у разі необхідності слід розпочати відповідне медичне лікування.
У разі тяжкої гіперчутливості та/або анафілактичної реакції лікування препаратом Ксенпозим слід негайно припинити (див. розділ «Особливості застосування»).
Наприкінці інфузії (як тільки шприц або інфузійний пакет спорожніють) інфузійну лінію слід промити розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, використовуючи ту саму швидкість інфузії, що і для останньої частини інфузії.
Інфузія у домашніх умовах у фазі підтримувальної дози
Можливість проведення інфузій у домашніх умовах під наглядом медичного працівника можна розглянути для пацієнтів, які отримують підтримувальну дозу і добре переносять інфузії. Рішення про переведення пацієнтів на інфузії у домашніх умовах слід приймати після оцінювання стану пацієнта лікарем, який призначив лікування, з урахуванням його рекомендацій.
Під час введення лікарського засобу Ксенпозим необхідно мати в наявності відповідні медичні засоби та пристрої життєзабезпечення; персонал має бути навчений наданню невідкладної медичної допомоги. При розвитку анафілактичних або інших гострих реакцій необхідно негайно припинити інфузію лікарського засобу Ксенпозим, розпочати відповідне медичне лікування та звернутися за допомогою до лікаря. При виникненні тяжких реакцій гіперчутливості наступні інфузії слід проводити тільки в умовах доступності реанімаційних засобів. Доза і швидкість інфузії, що проводиться в домашніх умовах, повинні залишатися такими ж, як і в контрольованих клінічних умовах, і не повинні змінюватися без втручання лікаря, який призначив лікування. У разі пропущених доз або відкладеної інфузії слід звернутися до лікаря, який призначив лікування, оскільки наступні інфузії мають проводитися в контрольованих клінічних умовах.

Діти.
Застосовувати дітям згідно з інформацією, наведеною у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.
Були зареєстровані випадки передозування препаратом Ксенпозим у дітей під час поступового збільшення дози. У деяких із цих пацієнтів виникли серйозні побічні реакції протягом 24 годин після початку лікування, включаючи летальні випадки. Основні клінічні прояви включали дихальну недостатність, гіпотензію, значне підвищення показників функції печінки та шлунково-кишкову кровотечу.
Не існує відомого специфічного антидоту при передозуванні лікарським засобом Ксенпозим. У разі передозування слід негайно припинити інфузію, а за станом пацієнта необхідно ретельно спостерігати в умовах стаціонару щодо розвитку ІР, включаючи реакції гострої фази. Інформацію про ведення пацієнтів із побічними реакціями див. у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції».

Побічні реакції.
Резюме профілю безпеки
Серйозними побічними реакціями, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ксенпозим, були екстрасистоли на фоні кардіоміопатії в анамнезі у 1

(2,5 %) дорослого пацієнта, а також анафілактична реакція, кропив'янка, висип, гіперчутливість і підвищення рівня аланінамінотрансферази у 1 (5 %) дитини. Частота серйозних ІР, пов'язаних з гіперчутливістю, була вищою у дітей порівняно з дорослими пацієнтами. Один дорослий пацієнт припинив лікування через повторні побічні явища у вигляді висипу.

Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями на лікарський засіб були головний біль (31,7 %), кропив'янка (26,7 %), пірексія (25 %), нудота (20 %), біль у животі (16,7 %), блювання (16,7 %), свербіж (13,3 %) міалгія (13,3 %), висип (11,7 %), біль у верхній частині живота (10 %), еритема (10 %) та підвищення рівня С-реактивного білка (11,7 %).

Табличний перелік побічних реакцій

Комбінований аналіз безпеки за результатами 4 клінічних досліджень (дослідження переносимості за участю дорослих пацієнтів, ASCEND, ASCEND-Peds та розширене дослідження за участю дорослих пацієнтів та дітей) охоплював загалом 60 пацієнтів (40 дорослих пацієнтів та 20 дітей), які отримували Ксенпозим у дозах до 3 мг/кг кожні 2 тижні. Побічні реакції, про які повідомлялося в об'єднаному аналізі безпеки за результатами клінічних досліджень, перераховані в таблиці 12 для кожного класу систем органів та представлені за категоріями частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000) і невідомо (частота не може бути визначена на підставі наявних даних).

Таблиця 12

Побічні реакції на лікарський засіб у пацієнтів, які отримували препарат Ксенпозим, згідно з об'єднаним аналізом результатів клінічних досліджень

Система органів	Частота	
	Дуже часто	Часто
Розлади з боку імунної системи		Анафілаксія та гіперчутливість
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	
Розлади з боку органів зору		Гіперемія очей, дискомфорт в очах, свербіж в очах
Розлади з боку серця		Пальпітація, тахікардія
Розлади з боку судин		Артеріальна гіпотензія, припливи, гіперемія
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Набряк глотки, опухання глотки, стиснення в горлі, свистяче дихання, подразнення гортані, задишка, подразнення горла
Розлади з боку травної системи	Нудота, біль у животі, блювання, біль у верхній частині живота	Діарея, дискомфорт у животі, шлунково-кишковий біль
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів		Біль у печінці
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Кропив'янка, свербіж, висип, еритема	Ангіоневротичний набряк, фіксований висип, папульозний висип, макульозний висип, макулопапульозний висип, еритематозний висип, сверблячий висип,

		кореподібний висип, папула, макула
Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Міалгія	Біль у кістках, артралгія, біль у спині
Загальні розлади та ускладнення у місці введення	Пірексія	Біль, озноб, біль у місці введення катетера, реакція, пов'язана з місцем введення катетера, свербіж у місці введення катетера, набряк у місці введення катетера, підвищена втомлюваність, астенія
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень	Підвищення рівня С-реактивного білка	Підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня сироваткового феритину, рівень С-реактивного білка поза межами норми, підвищення температури тіла

Опис окремих побічних реакцій

Інфузійні реакції (ІР), включаючи реакції гіперчутливості/анафілактичні реакції

ІР були зареєстровані у 57,5 % дорослих пацієнтів і 65 % дітей. Найчастішими симптомами ІР у дорослих пацієнтів були головний біль (25 %), нудота (17,5 %), кропив'янка (17,5 %), міалгія (12,5 %) артралгія (10 %), пірексія (10 %), свербіж (10 %), блювання (7,5 %), біль у животі (7,5 %), еритема (7,5 %) та втома (7,5 %). Найчастішими симптомами ІР у дітей були пірексія (40 %), кропив'янка (40 %), блювання (30 %), підвищення рівня С-реактивного білка (20 %), головний біль (20 %), нудота (20 %), еритема (15 %), висип (15 %), підвищення рівня феритину в сироватці крові (15 %), біль у животі (10 %) та свербіж (10 %). ІР зазвичай виникали у проміжку від початку введення інфузії до 24 годин після завершення інфузії.

У клінічних дослідженнях ІР, пов'язані з гіперчутливістю, включаючи анафілаксію, спостерігалися у 30 % пацієнтів, у 22,5 % дорослих пацієнтів і у 45 % дітей. Найчастішими симптомами ІР, пов'язаними з гіперчутливістю, були кропив'янка (25 %), свербіж (10 %), еритема 10 %) та висип (8,3 %).

Анафілактичні реакції були зареєстровані у педіатричних пацієнтів у клінічних дослідженнях та в постмаркетинговому періоді. У деяких з цих пацієнтів були виявлені антитіла IgE до оліпудази альфа.

Хоча індивідуально підібраний режим десенсибілізації дозволив деяким пацієнтам відновити довгострокове лікування в рекомендованій підтримуючій дозі, існують також випадки, коли десенсибілізація була неуспішною, і лікування довелося припинити через анафілактичні реакції до досягнення підтримуючої дози.

У 2 дорослих пацієнтів і 3 дітей симптоми ІР були пов'язані зі змінами лабораторних показників (зокрема С-реактивного білка, феритину), що вказує на гострофазову реакцію.

Підвищення рівня трансаміназ

Транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АЛТ або АСТ) протягом 24–48 годин після інфузії спостерігалося у деяких пацієнтів, які отримували Ксенпозим під час фази збільшення дози в клінічних дослідженнях. Підвищені рівні трансаміназ зазвичай

поверталися до показників, що спостерігались перед інфузією, до наступної запланованої інфузії.
Загалом після 52 тижнів лікування лікарським засобом Ксенпозим середній рівень АЛТ знизився на 46,9 %, а середній рівень АСТ знизився на 40,2 % порівняно з вихідним рівнем. Що стосується дорослих пацієнтів, у всіх 16 пацієнтів з підвищеним вихідним рівнем АЛТ рівень АЛТ був у межах норми, а у 10 з 12 пацієнтів з підвищеним вихідним рівнем АСТ рівень АСТ був у межах норми.
Імуногенність
Загалом у 19 із 40 (47,5 %) дорослих і у 15 з 20 (75 %) дітей, які отримували Ксенпозим, розвивалися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ) під час лікування. Медіана часу від першої інфузії лікарського засобу Ксенпозим до сероконверсії становила приблизно 52 тижні у дорослих та 12 тижнів у дітей. Більшість АЛЗ-позитивних пацієнтів (16 з 19 дорослих і 10 з 15 дітей) мали низьку відповідь АЛЗ (максимальний титр $\leq$ 400) або повернулися до АЛЗ-негативного статусу. 3 АЛЗ-позитивних дорослих пацієнти і 4 АЛЗ-позитивних дітей продемонстрували проміжні відповіді АЛЗ (максимальний титр коливався від 800 до 6400). У 8 із 19 АЛЗ-позитивних дорослих та 9 із 15 АЛЗ-позитивних дітей були виявлені нейтралізуючі антитіла (НАт), які інгібували активність оліпудази альфа. Лише 2 дорослих пацієнти та 3 пацієнти дитячого віку мали НАт у більш ніж одній часовій точці. У однієї дитини розвилася анафілактична реакція і спостерігалися IgE АЛЗ та IgG АЛЗ з піковим титром 1600.

Не спостерігалося жодного впливу АЛЗ на фармакокінетику та ефективність лікарського засобу Ксенпозим у дорослих пацієнтів і дітей. Був відзначений більший відсоток пацієнтів з ІР, що виникали під час лікування (включаючи реакції гіперчутливості), серед пацієнтів, у яких спостерігалися АЛЗ, що виникали під час лікування, порівняно з тими, у кого цього не спостерігалося (70,6 % проти 46,2 %).
Діти
За винятком більшої частоти ІР, пов'язаних з гіперчутливістю, у дітей порівняно з дорослими, профіль безпеки лікарського засобу Ксенпозим у дітей та дорослих пацієнтів був подібним.
Довгострокове застосування
Медіана тривалості експозиції становила 4,95 року (діапазон від 0,4 до 9,6 року) у дорослих пацієнтів та 6,15 року (діапазон від 4,3 до 8,2 року) у дітей. Загалом характер небажаних явищ у дорослих пацієнтів і дітей при довгостроковому застосуванні відповідав такому, що спостерігався протягом першого року лікування.
Повідомлення про побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності.
Невідкриті флакони
60 місяців.
Відновлений лікарський засіб
Після відновлення стерильною водою для ін'єкцій була продемонстрована хімічна, фізична та мікробіологічна стабільність при використанні протягом періоду до 24 годин при температурі 2–8 °С або 6 годин при кімнатній температурі (до 25 °С).

З мікробіологічної точки зору відновлений лікарський засіб слід використати негайно. Якщо препарат не використаний для розведення відразу, відповідальність за час та умови зберігання перед розведенням несе користувач, і зазвичай це не повинно перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

Розведений лікарський засіб

Після розведення розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій була продемонстрована хімічна, фізична та мікробіологічна стабільність при використанні для розчинів від 0,1 мг/мл до 3,5 мг/мл протягом 24 годин при температурі 2–8 °С і до 12 годин (включаючи час інфузії) при зберіганні при кімнатній температурі (до 25° С).

З мікробіологічної точки зору розведений лікарський препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використаний відразу після розведення, відповідальність за час та умови зберігання при використанні несе користувач, і зазвичай це не повинно перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, а потім 12 годин (включаючи час інфузії) при кімнатній температурі (до 25 °С).

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику (при температурі 2–8 °С). Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності відсутні, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

№1: по 20 мг порошку для приготування концентрату для розчину для інфузій у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Джензайм Ірланд Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ІДА Індастріал Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія.

Заявник.

Санофі Б.В.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Паасхойлелвег 25, 1105 ВР Амстердам, Нідерланди.

Дата останнього перегляду.

11.09.2026