ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN ACERCA DE LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar XENPOZYME de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XENPOZYME.

XENPOZYME® (olipudase alfa-rpcp) inyectable, para uso intravenoso Aprobación inicial en EE.UU: 2022

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA LA ANAFILAXIA

Consulte la información de prescripción completa para conocer el recuadro de advertencia.

- **Deben estar a la mano las medidas de apoyo médico apropiadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar. Si se produce una reacción de (5.1)**

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de Advertencias	12/2023
Dosificación y administración, instrucciones de preparación (2.6)	3/2023
Dosificación y administración, recomendaciones importantes (2.1)	12/2023
Advertencias y precauciones (5.2)	12/2023

INDICACIONES Y USO

XENPOZYME es una enzima hidrolítica lisosomal específica de la esfingomielina indicada para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia en esfingomielinasa ácida (ASMD, por sus siglas en inglés) en adultos y pacientes pediátricos. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Consulte la información completa acerca de la prescripción para obtener recomendaciones importantes antes de iniciar el tratamiento con XENPOZYME. (2.1)
- Adultos: La dosis inicial recomendada es de 0.1 mg/kg administrada como perfusión intravenosa. (2.2)
- Adultos: La dosis inicial recomendada es de 0.03 mg/kg administrada como perfusión intravenosa. (2.3)
- Consulte la información completa de prescripción para conocer la dosis de mantenimiento y el aumento progresivo de la dosis recomendado, las modificaciones de la dosis para reducir el riesgo de reacciones adversas y las instrucciones de preparación y administración. (2.2, 2.3, 2.5, 2.6, 2.7)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 4 mg o 20 mg de olipudase alfa-rpcp como polvo liofilizado en un vial monodosis para reconstitución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones asociadas a la infusión (RAI):* Si se producen RAI graves, interrumpa la administración de XENPOZYME e inicie el tratamiento médico adecuado. (5.2)
- *Niveles elevados de transaminasas:* Evaluar los niveles de ALT y la AST en el plazo de un mes antes del inicio de XENPOZYME, en las 72 horas previas a cualquier infusión durante el aumento progresivo de la dosis, o antes de la siguiente infusión programada de XENPOZYME al reanudar el tratamiento tras una dosis omitida. (5.3)
- *Riesgo de malformaciones fetales durante el inicio o el aumento de la dosis en el embarazo:* No se recomienda iniciar o aumentar la dosis de XENPOZYME en ningún momento durante el embarazo, ya que puede dar lugar a niveles elevados de metabolitos de esfingomielina que pueden aumentar el riesgo de malformaciones fetales. Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis si se interrumpe XENPOZYME. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes en pacientes adultos (incidencia ≥10%) son cefalea, tos, diarrea, hipotensión e hiperemia ocular. (6.1)
- Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos (incidencia ≥20%) son pirexia, tos, diarrea, rinitis, dolor abdominal, vómitos, dolor de cabeza, urticaria, náuseas, erupción cutánea, artralgia, prurito, fatiga y faringitis. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Genzyme Corporation en el 1-800-745-4447 o con la FDA en el 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Revisado: 12/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Recomendaciones importantes antes de iniciar el tratamiento con XENPOZYME

2.2 Dosis recomendada en pacientes adultos

2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos

2.4 Dosis omitidas

2.5 Dosis y modificaciones de la administración y seguimiento

2.6 Instrucciones de preparación

2.7 Instrucciones de administración

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

5.2 Reacciones asociadas a la infusión

5.3 Niveles elevados de transaminasas

5.4 Riesgo de malformaciones fetales durante el inicio o el aumento progresivo de la dosis en el embarazo

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y varones con capacidad para procrear

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.6 Immunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los ensayos clínicos

14.2 Ensayo clínico en pacientes adultos con ASMD

14.3 Ensayo clínico en pacientes pediátricos con ASMD

14.4 Ensayo de extensión en pacientes pediátricos con ASMD

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran en la lista

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA LA ANAFILAXIA

Pacientes tratados con XENPOZYME han experimentado reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia. Durante la administración de XENPOZYME debe disponerse de medidas de apoyo médico apropiadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (por ej., anafilaxia), interrumpa inmediatamente la administración de XENPOZYME e inicie el tratamiento médico adecuado. En paciente con reacción de hipersensibilidad grave, puede considerarse un procedimiento de desensibilización a XENPOZYME *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].*

1 INDICACIONES Y USO

XENPOZYME está indicado para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia en esfingomielinasa ácida (ASMD) en pacientes adultos y pediátricos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Recomendaciones importantes

Recomendaciones importantes antes de iniciar el tratamiento con XENPOZYME.

El tratamiento con XENPOZYME debe dirigirse en consulta con médicos expertos en el tratamiento de la ASMD. Para evitar errores de dosificación, incluida la sobredosificación *[consulte la sección Sobredosificación (10)]*, siga todas las instrucciones de dosificación y administración.

Antes de iniciar XENPOZYME:

- Obtenga los niveles basales de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) en todos los pacientes en el plazo de 1 mes antes del inicio del tratamiento *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*.
- Verifique el estado de embarazo en mujeres con capacidad para procrear [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)]*.

Medicación previa

Antes de la administración de XENPOZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides *[consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)]*.

Apoyo Médico

Durante la administración de XENPOZYME debe disponerse de medidas de apoyo médico adecuadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar *[consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Información sobre la dosis en función del peso

Las dosis recomendadas de XENPOZYME en adultos y niños para las fases de aumento progresivo de la dosis y mantenimiento *[consulte Dosificación y Administración (2.2, 2.3)]* se basan en el peso corporal, de la siguiente manera para pacientes con un índice de masa corporal (IMC):

- Inferior o igual a 30, la dosis se basa en el peso corporal real (kg)
- Más de 30, la dosis se basa en el peso corporal ajustado (kg). Calcule el peso corporal ajustado (kg) en función de la estatura en metros, como se describe a continuación:

  Peso corporal ajustado (kg) = (altura real en m)^2 × 30

2.2 Dosis recomendada en pacientes adultos

Fase de aumento progresivo de la dosis

La dosis inicial recomendada de XENPOZYME en adultos es de 0.1 mg/kg.

Para reducir el riesgo de hipersensibilidad y de reacciones asociadas a la infusión o de niveles elevados de transaminasas, siga el programa de aumento progresivo de la dosis de la Tabla 1 *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3)]*.

Administre XENPOZYME mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas.

Tabla 1: Programa de aumento progresivo de la dosis de XENPOZYME en pacientes adultos*

Pacientes adultos (18 años o más)	
Primera dosis (día 1/semana 0)	0.1 mg/kg
Segunda dosis (semana 2)	0.3 mg/kg
Tercera dosis (semana 4)	0.3 mg/kg
Cuarta dosis (semana 6)	0.6 mg/kg
Quinta dosis (semana 8)	0.6 mg/kg
Sexta dosis (semana 10)	1 mg/kg
Séptima dosis (semana 12)	2 mg/kg
Octava dosis (semana 14)†	3 mg/kg (dosis recomendada de mantenimiento)

*Utilice el peso corporal real para los pacientes con un IMC inferior o igual a 30. Para pacientes con un IMC superior a 30, calcule el peso corporal ajustado (kg) = (altura real en m)^2 × 30 *[consulte Dosificación y Administración (2.1)]*.

†La fase de aumento progresivo de la dosis incluye la primera dosis de 3 mg/kg.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de XENPOZYME en adultos es de 3 mg/kg mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas.

2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos

Fase de aumento progresivo de la dosis

La dosis inicial recomendada de XENPOZYME en pacientes pediátricos es de 0.03 mg/kg.

Para reducir el riesgo de hipersensibilidad y de reacciones asociadas a la infusión o de niveles elevados de transaminasas, siga el programa de aumento progresivo de la dosis de la Tabla 2 *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3)]*.

Administre XENPOZYME como perfusión intravenosa cada 2 semanas.

Tabla 2: Programa de aumento progresivo de la dosis de XENPOZYME para pacientes adultos*

Pacientes pediátricos (0 a 17 años)	
Primera dosis (día 1/semana 0)	0.03 mg/kg
Segunda dosis (semana 2)	0.1 mg/kg
Tercera dosis (semana 4)	0.3 mg/kg
Cuarta dosis (semana 6)	0.3 mg/kg
Quinta dosis (semana 8)	0.6 mg/kg
Sexta dosis (semana 10)	0.6 mg/kg
Séptima dosis (semana 12)	1 mg/kg
Octava dosis (semana 14)	2 mg/kg
Novena dosis (semana 16)†	3 mg/kg (dosis recomendada de mantenimiento)

*Utilice el peso corporal real para los pacientes con un IMC inferior o igual a 30. Para pacientes con un IMC superior a 30, calcule el peso corporal ajustado (kg) = (altura real en m)^2 × 30 *[consulte Dosificación y Administración (2.1)]*.

†La fase de aumento progresivo de la dosis incluye la primera dosis de 3 mg/kg.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de XENPOZYME en adultos es de 3 mg/kg mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas.

2.4 Dosis omitidas

Una dosis se considera omitida cuando no se administra en los 3 días siguientes a la fecha prevista. Cuando se omita una dosis de XENPOZYME, consulte la Tabla 3. Siga las instrucciones de la "Fase de aumento progresivo de la dosis" o de la "Fase de mantenimiento" dependiendo de la fase en la que el paciente omita la dosis.

Tabla 3: Recomendaciones de dosis en caso de dosis omitidas de XENPOZYME*

Dosis consecutivas omitidas en:	Fase de aumento progresivo de la dosis	Fase de mantenimiento
1 dosis omitida	• Primera dosis después de una dosis omitida: Administre la última dosis tolerada • Segunda dosis y dosis posteriores después de la dosis que se omitió: Reanude el aumento progresivo de la dosis en la siguiente infusión según la Tabla 1 para pacientes adultos o la Tabla 2 para pacientes pediátricos	Primera y siguientes dosis después de la dosis omitida: Administre la dosis de mantenimiento
2 dosis consecutivas omitidas	• Primera dosis después de la dosis omitida: Administre 1 dosis por debajo de la última dosis tolerada • Segunda dosis y dosis posteriores después de la dosis que se omitió: Reanude el aumento progresivo de la dosis conforme a la Tabla 1 para pacientes adultos o la Tabla 2 para pacientes pediátricos	• Primera dosis después de la dosis omitida: Administre 1 dosis por debajo de la dosis de mantenimiento • Segunda y siguientes dosis después de la dosis que se omitió: Reanude la dosis de mantenimiento
3 o más dosis consecutivas omitidas	Primera y siguientes dosis después de las dosis omitidas: Reanude el aumento progresivo de la dosis a 0.3 mg/kg y siga la Tabla 1 para adultos o la Tabla 2 para pacientes pediátricos	Primera y siguientes dosis después de las dosis omitidas: Reanude la dosis a 0.3 mg/kg y siga la Tabla 1 para adultos o la Tabla 2 para pacientes pediátricos

*En la infusión programada después de una dosis omitida, si la dosis administrada es de 0.3 o 0.6 mg/kg, administre esa dosis dos veces según las Tablas 1 y 2.

2.5 Dosis y modificaciones de la administración y seguimiento

- En caso de reacción de *hipersensibilidad* grave (por ejemplo, anafilaxia) o reacción grave asociada a la infusión *(RAI), interrumpa inmediatamente* la administración de XENPOZYME e inicie el tratamiento médico adecuado [consulte *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]*.
- En caso de una *reacción de hipersensibilidad* leve a moderada *o una* RAI leve a moderada, considere interrumpir temporalmente o disminuir la velocidad de infusión, y/o reducir la dosis de XENPOZYME. Si se reduce la dosis, volver a aumentar

progresivamente la dosis según las Tablas 1 y 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)].*

- Si los niveles de transaminasas se elevan por encima del valor basal y >2 veces el LSN antes de la siguiente administración programada, se puede ajustar la dosis de XENPOZYME (repetir o reducir la dosis anterior) o suspender temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de transaminasas hepáticas vuelvan al valor inicial del paciente *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)].*

2.6 Instrucciones de preparación

Utilice una técnica aséptica durante la preparación. Reconstituya y diluya XENPOZYME de la siguiente manera:

Instrucciones de reconstitución y dilución

1. Determine el número de viales de XENPOZYME a reconstituir en función de la dosis calculada *[consulte Dosificación y Administración (2.2, 2.3)].*
2. Saque los viales de XENPOZYME del refrigerador y deje reposar durante aproximadamente 20 a 30 minutos para que los viales alcancen la temperatura ambiente.
3. Reconstituya cada vial con:
   - 1.1 mL de agua estéril para inyección, USP en el vial de 4 mg
   - 5.1 mL de agua estéril para inyección, USP en el vial de 20 mg dirigiendo el flujo de diluyente hacia la pared interior del vial para evitar la formación de espuma.
4. Gire e incline suavemente el/los vial(es) para reconstituir XENPOZYME y evitar la formación de espuma. Cada vial reconstituido producirá una solución transparente e incolora de 4 mg/ml.
5. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en los viales en busca de partículas y decoloración. La solución debe ser clara e incolora. Deseche si la solución está descolorida o si hay partículas visibles.
6. Extraiga el volumen necesario de XENPOZYME del (de los) vial(es) y diluya la solución de XENPOZYME para perfusión con cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP en una jeringa o bolsa de perfusión dependiendo del volumen de perfusión (consulte la Tabla 4).
   - Para los pacientes que pesan menos de 10 kg que reciben dosis de 0.03 mg/kg y 0.1 mg/kg y los pacientes que pesan entre 10 y 20 kg que reciben dosis de 0.03 mg/kg, el volumen de infusión variará para alcanzar una concentración final fija de 0.1 mg/ml (ver Tabla 4). Prepare la dosis requerida diluida a una concentración final de 0.1 mg/ml en una *jeringa* para perfusión.
   - Para todos los demás pesos y dosis de pacientes, la concentración final variará para conseguir un volumen total fijo (consulte la Tabla 4).
     - Para un volumen total inferior o igual a 20 ml prepare una *jeringa* para infusión:
       - Inyecte el volumen requerido de la solución reconstituida de XENPOZYME (4 mg/ml) del paso 3 lentamente por la pared interior de la jeringa.
       - Añada lentamente la cantidad suficiente de cloruro de sodio 0.9% inyectable, USP para obtener el volumen total de infusión requerido (evitar la formación de espuma dentro de la jeringa).
     - Para un volumen total mayor o igual a 50 ml prepare una *bolsa de infusión*: Añada lentamente el volumen requerido de la solución reconstituida de XENPOZYME (4 mg/ml) del paso 3 en la bolsa de infusión de cloruro sódico 0.9% inyectable, USP, del tamaño apropiado (evite la formación de espuma dentro de la bolsa) para conseguir un volumen total fijo según la Tabla 4.
7. Invierta suavemente la jeringa o la bolsa de infusión para mezclar. No agitar. Al tratarse de una solución proteica, después de la dilución se produce ocasionalmente una ligera floculación (descrita como finas fibras translúcidas).
8. Los viales son para una sola dosis. Deseche la solución no utilizada.

Almacenamiento y manipulación de las soluciones reconstituidas y diluidas

- Si los viales de XENPOZYME reconstituido no se utilizan inmediatamente, consérvense refrigerados entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F) durante un máximo de 24 horas o a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F) durante un máximo de 6 horas. Deseche la solución de XENPOZYME reconstituida no utilizada después de 24 horas si se almacena refrigerada o de 6 horas si se almacena a temperatura ambiente controlada.
- Si la solución diluida no se administra inmediatamente, consérvese refrigerada entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F) durante un máximo de 24 horas o a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F) durante un máximo de 12 horas (incluido el tiempo de infusión.)
- No congelar.

Tabla 4: Volúmenes de infusión de XENPOZYME para pacientes pediátricos y adultos en función del peso corporal*

	Pacientes pediátricos (0 a 17 años)			Pacientes adultos (18 años o más)
	Peso corporal ≥2 kg y <10 kg	Peso corporal ≥10 kg y <20 kg	Peso corporal ≥20 kg	Peso corporal ≥20 kg
Dosis de XENPOZYME	**Volumen total de infusión**			
0.03 mg/kg	El volumen real variará† (de 0.6 ml a 3 ml)	El volumen real variará† (de 3 mL a 6 ml)	5 ml	NA
0.1 mg/kg	El volumen real variará† (de 2 ml a 10 ml)	5 ml	10 ml	20 ml
0.3 mg/kg	5 ml	10 ml	20 ml	100 ml

Tabla 4: Volúmenes de infusión de XENPOZYME para pacientes pediátricos y adultos en función del peso corporal* (continuación)

	Pacientes pediátricos (0 a 17 años)			Pacientes adultos (18 años o más)
	Peso corporal ≥2 kg y <10 kg	Peso corporal ≥10 kg y <20 kg	Peso corporal ≥20 kg	Peso corporal ≥20 kg
Dosis de XENPOZYME	**Volumen total de infusión**			
0.6 mg/kg	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml
1 mg/kg	20 ml	50 ml	100 ml	100 ml
2 mg/kg	50 ml	75 ml	200 ml	100 ml
3 mg/kg	50 ml	100 ml	250 ml	100 ml

*Utilizce el peso corporal real o ajustado según el IMC del paciente. Consulte la sección 2. *[ver Dosis y administración (2.2, 2.3)]*.

†El volumen variará para alcanzar una concentración final de 0.1 mg/ml

2.7 Instrucciones de administración

1. Previamente a la administración, inspeccione la jeringa o bolsa de infusión para comprobar que no se forme espuma. En caso de formación de espuma, deje que ésta se disipe antes de administrar XENPOZYME.
2. Use un filtro en línea de 0.2 micras de baja unión a proteínas durante la administración. Se pueden usar los siguientes materiales: poliolefina o policloruro de vinilo (PVC) con DEHP para las bolsas de infusión, polipropileno para las jeringas, poliuretano o PVC sin DEHP para los equipos de infusión y polietersulfona o politetrafluoroetileno para los filtros en línea.
3. Infunda XENPOZYME utilizando las velocidades de infusión descritas en las Tablas 5 y 6. En ausencia de reacciones asociadas a la infusión, aumente la velocidad de infusión según los pasos de infusión indicados (+/- 5 minutos). Cada paso de la infusión durará 20 minutos, a excepción del paso final, que deberá durar hasta que se termine el volumen de infusión.
4. Al final de la infusión, lave la vía de infusión con cloruro de sodio 0.9% inyectable, USP utilizando la misma velocidad de infusión que la utilizada para la última parte de la infusión.
5. No infunda XENPOZYME en la misma vía intravenosa con otros productos.

Tabla 5: Velocidades de infusión de XENPOZYME en pacientes adultos

Dosis	Velocidad de infusión			
	paso 1	paso 2	paso 3	paso 4
0.1 mg/kg	20 ml/hora	60 ml/hora	NA	NA
De 0.3 a 3 mg/kg	3.33 ml/hora	10 ml/hora	20 ml/hora	33.33 ml/hora

NA: No aplica.

Inicie la infusión en el paso 1 y, en ausencia de reacción asociada a la misma, aumente la velocidad de infusión secuencialmente según los pasos de la infusión.

Tabla 6: Velocidades de infusión de XENPOZYME en pacientes adultos

Dosis	Velocidad de infusión			
	paso 1	paso 2	paso 3	paso 4
0.03 mg/kg	0.1 mg/kg/hora durante toda la infusión	NA	NA	NA
0.1 mg/kg	0.1 mg/kg/hora	0.3 mg/kg/hora	NA	NA
0.3 mg/kg	0.1 mg/kg/hora	0.3 mg/kg/hora	0.6 mg/kg/hora	NA
0.6 mg/kg	0.1 mg/kg/hora	0.3 mg/kg/hora	0.6 mg/kg/hora	1 mg/kg/hora
1 mg/kg				
2 mg/kg				
3 mg/kg				

NA: No aplica.

Inicie la infusión en el paso 1 y, en ausencia de reacción asociada a la misma, aumente la velocidad de infusión secuencialmente según los pasos de la infusión.

Infusión en casa

Puede considerarse la administración en casa bajo la supervisión de un profesional de atención médica en pacientes con dosis de mantenimiento *[consulte Dosificación y Administración (2.2, 2.3)] y que toleren bien la infusión.* La decisión de trasladar a los pacientes a infusión en su propia casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación de un médico.

La dosis y las velocidades de infusión deben permanecer constantes para la administración en la propia casa y no pueden modificarse sin la supervisión de un médico. En caso de omisión de dosis o retraso en la infusión, se debe contactar con un médico.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 4 mg o 20 mg de olipudase alfa-rpcp como polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino, en un vial monodosis para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con olipudase alfa. Un paciente de 18 meses tratado con XENPOZYME tuvo una reacción anafiláctica durante la sexta infusión en el periodo de escalada de dosis en el Ensayo 2 *[consulte la sección Reacciones Adversas (6.1)]*. Además, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A, tratado con una versión de olipudasa alfa fabricada a partir de un proceso diferente, tuvo dos reacciones anafilácticas durante la quinta y sexta infusión en el periodo de escalada de dosis; el paciente recibió una terapia de inducción de tolerancia inmunológica antes del tratamiento. En estos dos pacientes pediátricos que tuvieron anafilaxia se detectaron anticuerpos IgE antiolipudasa alfa-rpcp (IgE ADA) e IgG (IgG ADA) *[consulte las secciones ReaccionesAdversas (6.1) y Farmacología Clínica (12.6)]*.

Se produjeron reacciones relacionadas con la hipersensibilidad que fueron de leves a moderadas en 10 (33%) pacientes adultos tratados con XENPOZYME y 4 (50%) pacientes pediátricos tratados con XENPOZYME en los ensayos clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad en adultos incluyeron urticaria, prurito, eritema, erupción cutánea, erupción eritematosa, eczema, angioedema y eritema nodoso. Las reacciones de hipersensibilidad en pacientes pediátricos incluyeron urticaria, prurito, erupción cutánea, eritema y edema localizado *[consulte la sección Reacciones Adversas (6)]*.

Antes de la administración de XENPOZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides. Durante la administración de XENPOZYME debe disponerse de medidas de apoyo médico apropiadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar

- Si se produce una reacción de hipersensibilidad *grave* (por ej., anafilaxia), interrumpa inmediatamente la administración de XENPOZYME e inicie el tratamiento médico adecuado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar XENPOZYME tras reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia). Se ha vuelto a tratar a un paciente utilizando velocidades de infusión más lentas a una dosis inferior a la recomendada. En pacientes con reacción de hipersensibilidad grave, puede considerarse un procedimiento de desensibilización adaptado a XENPOZYME. Si se decide volver a administrar XENPOZYME, asegúrese de que el paciente tolera la infusión. Si el paciente tolera la infusión, la dosis (dosis y/o la velocidad) puede aumentarse hasta alcanzar la dosis recomendada aprobada.
- Considere la realización de pruebas de IgE ADA en pacientes tratados con XENPOZYME que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*. Las pruebas de anticuerpos contra olipudase alfa-rpcp están disponibles a través de Genzyme Corporation (en el 1-800-745-4447).
- Considere otras pruebas de laboratorio clínico como la determinación del nivel de triptasa sérica y la activación del sistema de complemento en pacientes que experimentan anafilaxia.
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad *leve o moderada*, considere la posibilidad de detener temporalmente la infusión, disminuir la velocidad de infusión y/o reducir la dosis de XENPOZYME *[consulte la sección Dosificación y Administración (2.5)]*.

5.2 Reacciones asociadas a la infusión

Se produjeron RAI en aproximadamente el 75% de los pacientes pediátricos y el 50% de los pacientes adultos tratados con XENPOZYME en los ensayos clínicos; se produjo una RAI grave en uno (12.5%) de los pacientes pediátricos.

Las RAI más frecuentes en:

- ≥10% de los pacientes adultos presentaron dolor de cabeza, prurito, vómitos y urticaria
- >20% de los pacientes pediátricos presentaron urticaria, eritema, dolor de cabeza, náuseas, pirexia y vómitos

Se observó una reacción de fase aguda (RFA), una respuesta inflamatoria aguda acompañada de elevaciones en las concentraciones de proteínas séricas inflamatorias, en un adulto tratado con XENPOZYME y en un paciente pediátrico tratado con XENPOZYME. La mayoría de las reacciones de fase aguda se produjeron a las 48 horas después de la infusión durante el periodo de escalada de dosis. Se observaron elevaciones de la proteína C reactiva, la calcitonina y la IL-6, así como una reducción del nivel de hierro sérico. Los síntomas clínicos más comunes asociados a las RFA fueron pirexia, vómitos y diarrea. Las reacciones de fase aguda se trataron de forma similar a otras RAI. En el ámbito posterior a la comercialización, 24 horas después de recibir XENPOZYME a una dosis inicial superior a la recomendada, un paciente varón de 2 años de edad con ASMD, experimentó fiebre, angustia respiratoria, hipotensión y muerte *[consulte la sección Sobredosis (10)]*.

Antes de la administración de XENPOZYME, considere los medicamentos previos con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reducir el riesgo de reacciones asociadas a la infusión (RAI). Sin embargo, pueden seguir produciéndose RAI en pacientes después de recibir el tratamiento previo. Siga el régimen de escalada de dosis para minimizar las RAI *[consulte la sección Dosificación y Administración (2.2 y 2.3)]*.

- Si se produce una RAI *grave*, interrumpa inmediatamente la administración de XENPOZYME e inicie el tratamiento médico adecuado. Considere los riesgos y los beneficios de volver a administrar XENPOZYME después de una RAI grave. Se ha vuelto a tratar a un paciente utilizando velocidades de infusión más lentas a una dosis inferior a la recomendada. Si el paciente tolera la infusión, la dosis (dosis y/o la velocidad) puede aumentarse hasta alcanzar la dosis recomendada aprobada.
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad *leve o moderada*, considere la posibilidad de detener temporalmente la infusión, disminuir la velocidad de infusión y/o reducir la dosis de XENPOZYME *[consulte la sección Dosificación y Administración (2.5)]*.

5.3 Niveles elevados de transaminasas

XENPOZYME puede asociarse a una elevación de los niveles de transaminasas (ALT, AST o ambas) entre 24 y 48 horas después de la infusión. Se notificaron niveles elevados de transaminasas en 4 (13%) adultos tratados con XENPOZYME y en 1 (13%) paciente pediátrico tratado con XENPOZYME durante la fase de aumento progresivo de la dosis en ensayos clínicos. En el momento de la siguiente infusión programada, estos niveles elevados de transaminasas generalmente volvieron a los niveles observados antes de la infusión de XENPOZYME [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*].

Para controlar el riesgo de niveles elevados de transaminasas, evalúe los niveles de ALT y AST dentro del mes anterior al inicio de XENPOZYME, en las 72 horas anteriores a cualquier infusión durante el aumento progresivo de la dosis, que incluye la primera dosis de 3 mg/kg descrita en las Tablas 1 y 2, o antes de la siguiente infusión programada de XENPOZYME al reanudar el tratamiento después de una dosis omitida.

Si el nivel de transaminasas basal o previo a la infusión (durante la fase de aumento progresivo de la dosis) es >2 veces el LSN, repita los niveles de transaminasas en las 72 horas siguientes al final de la infusión. Si los niveles de transaminasas antes de la infusión se elevan por encima del valor basal y >2 veces el LSN antes de la siguiente administración programada, se puede reducir la dosis de XENPOZYME (repetir la dosis anterior más baja o reducir la dosis) o se puede suspender temporalmente XENPOZYME hasta que las transaminasas hepáticas vuelvan al valor basal del paciente.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento recomendada, se recomienda seguir realizando pruebas de determinación de transaminasas como parte de la gestión clínica rutinaria de la ASMD.

5.4 Riesgo de malformaciones fetales durante el inicio o el aumento progresivo de la dosis en el embarazo

No existen pruebas de que olipudase alfa-rpcp atraviese la placenta humana. Sin embargo, la literatura publicada informa de que la exposición embrionaria temprana a un metabolito de la esfingomielina (ceramida) o al modulador del receptor S1P fingolimod puede producir exencefalia en pollos y ratones, respectivamente. En estudios de reproducción animal, se observó exencefalia, un defecto del tubo neural que se produce en el primer trimestre del embarazo, en fetos de ratón a exposiciones inferiores a la exposición a la dosis humana máxima recomendada de olipudase alfa-rpcp. No se recomienda iniciar o aumentar la dosis de XENPOZYME, en ningún momento durante el embarazo, ya que puede dar lugar a niveles elevados de metabolitos de esfingomielina que pueden aumentar el riesgo de malformaciones fetales [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1), Farmacología Clínica (12.2)]. La decisión de continuar o suspender la dosis de mantenimiento de XENPOZYME durante el embarazo debe tener en cuenta la necesidad de XENPOZYME por parte de la mujer, los riesgos potenciales para el feto relacionados con el medicamento y los posibles resultados adversos de la enfermedad de ASMD materna no tratada.

Verifique el estado de embarazo en mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar el tratamiento con XENPOZYME. Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis si se interrumpe XENPOZYME *[Consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones de la etiqueta:

- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*.
- Reacciones asociadas a la infusión (RAI) *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Nivel elevado de transaminasas *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

El análisis de seguridad agrupado de 3 ensayos clínicos incluyó un total de 38 pacientes tratados con XENPOZYME (30 adultos y 8 pacientes pediátricos) con edades comprendidas entre 1.5 y 59 años que recibieron dosis intravenosas de hasta 3 mg/kg cada 2 semanas *[consulte Estudios Clínicos (14)]*. La duración media de la exposición fue de 2.5 años (rango: 0.4 a 3.7 años) en pacientes adultos y de 2.7 años (rango: 2.5 a 3.2 años) en pacientes pediátricos.

Se notificaron reacciones adversas graves de reacción anafiláctica en 2 (25%) pacientes pediátricos tratados con XENPOZYME.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en adultos (incidencia ≥10%) fueron dolor de cabeza, tos, diarrea, hipotensión e hiperemia ocular.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos (incidencia ≥20%) fueron pirexia, tos, diarrea, rinitis, dolor abdominal, vómitos, dolor de cabeza, urticaria, náuseas, erupción cutánea, artralgia, prurito, fatiga y faringitis.

<u>Pacientes adultos con ASMD tipo B y tipo A/B (Ensayo 1)</u>

En el Ensayo 1, 13 pacientes adultos recibieron XENPOZYME una vez cada 2 semanas durante 52 semanas (periodo de análisis principal [PAP]) a dosis progresivamente crecientes desde 0.1 mg/kg hasta una dosis objetivo de 3 mg/kg *[consulte Estudios Clínicos (14.2)]*.

Las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 7% de los pacientes adultos tratados con XENPOZYME durante el PAP se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas ocurridas en un >7% en pacientes adultos con ASMD durante el periodo de análisis principal de 52 semanas en el ensayo 1

Reacciones adversas	XENPOZYME N=13	Placebo N=18
Dolor de cabeza	7 (54%)	8 (44%)
Tos	4 (31%)	2 (11%)
Diarrea	2 (15%)	2 (11%)
Hipotensión	2 (15%)	2 (11%)
Hiperemia ocular	2 (15%)	1 (6%)
Eritema	1 (8%)	1 (6%)
Astenia	1 (8%)	1 (6%)
Faringitis	1 (8%)	1 (6%)
Disnea	1 (8%)	0
Urticaria	1 (8%)	0
Pápula	1 (8%)	0
Mialgia	1 (8%)	0
Irritación de la garganta	1 (8%)	0
Proteína C reactiva anormal	1 (8%)	0

Pacientes adultos con ASMD tipo B y tipo A/B (Ensayos 2 y 3)
En el Ensayo 2, 8 pacientes pediátricos menores o iguales de 17 años recibieron XENPOZYME por vía intravenosa una vez cada 2 semanas durante 64 semanas *[consulte Estudios Clínicos (14.3)]*. Después de 64 semanas, todos los pacientes pediátricos entraron en el Ensayo 3.
Las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 13% de los pacientes pediátricos se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas ocurridas en ≥13% en pacientes pediátricos con ASMD tratados con XENPOZYME en los Ensayos 2* y 3 durante un periodo de observación global de 2.5 a 3.2 años

Reacciones adversas	XENPOZYME N=8
Pirexia	8 (100%)
Tos	6 (75%)
Diarrea	6 (75%)
Rinitis	6 (75%)
Dolor abdominal	5 (63%)
Vómitos	4 (50%)
Dolor de cabeza	4 (50%)
Urticaria	4 (50%)
Náuseas	3 (38%)
Erupción cutánea	3 (38%)
Artralgia	3 (38%)
Prurito	2 (25%)
Fatiga	2 (25%)
Faringitis	2 (25%)
Aumento de la proteína C reactiva	1 (13%)
Hipotensión	1 (13%)
Reacción anafiláctica	1 (13%)
Hipersensibilidad	1 (13%)
Hinchazón en el lugar de la infusión	1 (13%)
Taquicardia	1 (13%)
Hinchazón faríngea	1 (13%)

El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior
El cansancio incluye fatiga y astenia
El sarpullido incluye erupción y eritema
*La duración del tratamiento en el ensayo 2 fue de 64 semanas. Todos los pacientes continuaron en el ensayo 3.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, las reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) y las RAI se produjeron en las 24 horas siguientes a la infusión y se observaron en un porcentaje mayor de niños que de adultos.
Reacción adversa de laboratorio
Se notificaron niveles elevados de transaminasas de 3 a 14 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 4 (13%) adultos y 1 (13%) paciente pediátrico durante la fase de aumento progresivo de la dosis de XENPOZYME en ensayos clínicos.
Inmunogenicidad: Reacciones adversas asociadas a anticuerpos contra medicamentos
En el ensayo 1, se produjeron reacciones asociadas a la infusión (incluidas reacciones de hipersensibilidad) en un porcentaje mayor en los pacientes tratados con XENPOZYME que desarrollaron IgG ADA en comparación con los que no desarrollaron IgG ADA (73% frente a 44%) *[consulte Farmacología Clínica (12.6) y Estudios Clínicos (14.2)]*.
En el Ensayo 2, un paciente pediátrico tratado con XENPOZYME (de 18 meses de edad) experimentó una reacción anafiláctica durante la sexta infusión y desarrolló IgE ADA y los valores más altos de IgG ADA (valor máximo de 1,600 ADA) de los pacientes de este ensayo. Después de la interrupción del tratamiento, se reanudó XENPOZYME cuatro meses más tarde utilizando una solución diluida del medicamento y un procedimiento de desensibilización.
Un paciente pediátrico (de 16 meses de edad) con ASMD tipo A, tratado con una versión de olipudase alfa fabricada a partir de un proceso diferente, experimentó reacciones anafilácticas (tanto durante la quinta como durante la sexta infusión) y desarrolló IgG ADA (valor máximo 1,600) e IgE ADA *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos
Según los resultados de estudios de reproducción animal, XENPOZYME puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se recomienda iniciar o aumentar la dosis de XENPOZYME, en ningún momento durante el embarazo, ya que puede dar lugar a niveles elevados de metabolitos de esfingomielina que pueden aumentar el riesgo de malformaciones fetales *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1), Farmacología* Clínica (12.2)]. Sin embargo, la decisión de continuar o suspender la dosis de mantenimiento de XENPOZYME durante el embarazo debe tener en cuenta la necesidad de XENPOZYME por parte de la mujer, los posibles riesgos para el feto relacionados con el medicamento y los posibles resultados adversos de la enfermedad de ASMD materna no tratada.
En un estudio de toxicidad embrionario-fetal en ratonas preñadas, se observó una rara malformación (exencefalia) en la descendencia a una exposición inferior a la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de olipudase alfa-rpcp (*consultar Datos*).
No se dispone de datos referentes al uso de XENPOZYME en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Advertir a la mujer embarazada del riesgo potencial para el feto.
Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU. el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.
Datos
Datos de animales
En un estudio de desarrollo embrionario-fetal en ratonas preñadas, se administró olipudase alfa-rpcp por vía intravenosa a dosis de 3, 10 o 30 mg/kg diarios desde el día de gestación (DG) 6 hasta el DG 15. Se observó exencefalia en 1 camada en cada uno de los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg (2 y 3 fetos, respectivamente). Estos datos son consistentes con los informes publicados en la literatura de que breves exposiciones embrionarias a metabolitos de esfingomielina o a un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) produjeron defectos del tubo neural, incluyendo exencefalia, en pollos y ratones.
El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para el desarrollo es de 3 mg/kg. El ABC asociado a esta dosis es 0.14 veces la exposición clínica en la MRHD. El nivel más bajo de efectos adversos observados (LOAEL) en el desarrollo, 10 mg/kg, también se asocia a una exposición inferior a la exposición clínica en el MRHD.
En un estudio de desarrollo embrionario-fetal en ratonas preñadas, se administró olipudase alfa-rpcp por vía intravenosa a dosis de 3, 10 o 30 mg/kg diarios desde el día de gestación (DG) 6 hasta el DG 19. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo. El NOAEL de desarrollo fue de 30 mg/kg; el ABC_{0-24} a esta dosis es aproximadamente 10.5 veces la exposición a la MRHD.
En un estudio del desarrollo pre y postnatal en ratones, se administró olipudase alfa-rpcp por vía intravenosa en días alternos desde el DG 6 hasta el DG 18. Después se reanudó en días alternos tras el parto, desde el día de lactancia (DL) 1 hasta el DL 19. Olipudase alfa-rpcp no indujo ningún efecto sobre la función reproductora materna ni sobre los parámetros del desarrollo y reproducción de las crías macho y hembra. Por lo tanto, los NOAEL maternos y de desarrollo son de 30 mg/kg. Las exposiciones a esta dosis, basadas en el estudio de desarrollo embrionario-fetal, se estimaron en aproximadamente 1.5 veces la MRHD de olipudase alfa-rpcp.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos
No existen datos acerca de la presencia de olipudase alfa-rpcp en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado o los efectos sobre la producción de leche. La olipudasa alfa-rpcp está presente en la leche animal *(consultar Datos)*. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que también lo esté en la leche humana. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de XENPOZYME por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso de XENPOZYME o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.
Datos
Se administró olipudase alfa-rpcp como dosis intravenosa única (3 mg/kg) a ratones CD1 lactantes el día 7 posparto. La leche no se evaluó hasta el día 9 posparto, momento en el que las concentraciones de olipudase alfa-rpcp detectadas eran aproximadamente el 1.3% de la concentración plasmática materna máxima estimada.

8.3 Mujeres y varones con capacidad para procrear

XENPOZYME puede causar daño embrionario-fetal cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)]*.
Prueba de embarazo
Verifique el estado de embarazo en mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar el tratamiento con XENPOZYME**.**
Anticoncepción
Mujeres
Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis si se interrumpe XENPOZYME.

8.4 Uso pediátrico
La seguridad y eficacia de XENPOZYME para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) se han establecido en pacientes pediátricos hasta el nacimiento.
El uso de XENPOZYME para esta indicación está respaldado por la evidencia de un ensayo adecuado y bien controlado (Ensayo 1) en adultos con datos de apoyo de eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos (Ensayos 2 y 3) *[consulte Reacciones Adversas (6.1) y Estudios Clínicos (14.2, 14.3, 14.4)].*
En comparación con los adultos, un mayor porcentaje de pacientes pediátricos experimentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad y RAI que se produjeron en las 24 horas siguientes a la infusión *[consulte Reacciones Adversas (6.1)].* Dos pacientes pediátricos, uno de 18 meses de edad que recibía XENPOZYME y otro de 16 meses de edad con ASMD tipo A que recibió una versión de olipudase alfa fabricada a partir de un proceso diferente, desarrollaron anafilaxia *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].*
8.5 Uso geriátrico
Del total de pacientes adultos tratados con XENPOZYME en estos ensayos, 1 (3%) tenía entre 65 y 74 años, y ninguno tenía 75 años o más *[consulte Estudios Clínicos (14)].* Los ensayos clínicos de XENPOZYME no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes adultos más jóvenes.
10 SOBREDOSIS
Se han notificado casos de sobredosis con XENPOZYME en pacientes pediátricos durante la escalada de dosis. Algunos pacientes experimentaron reacciones adversas graves, incluida la muerte, en las 24 horas siguientes a la dosis inicial *[consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.2)].* Los descubrimientos clínicos incluyeron fiebre, hipotensión, hemorragia gastrointestinal, marcada elevación de las pruebas hepáticas, acidosis metabólica, insuficiencia respiratoria y vómitos.
No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de XENPOZYME. En caso de sobredosis, interrumpa inmediatamente la perfusión y vigile estrechamente al paciente en un entorno hospitalario por si se producen RAI, incluidas reacciones de fase aguda. Para el tratamiento de las reacciones adversas, *consulte las secciones Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3) y Reacciones Adversas (6.1).*
11 DESCRIPCIÓN
La olipudasa alfa-rpcp es una enzima hidrolítica lisosomal específica de la esfingomielina que consta de 570 aminoácidos producidos en una línea celular de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. El peso molecular de la olipudasa alfa-rpcp es de aproximadamente 76 kDa.
XENPOZYME (olipudase alfa-rpcp) inyectable se presenta en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, para su reconstitución y dilución para ser administrado mediante infusión intravenosa. XENPOZYME se presenta en viales monodosis.
Cada vial de 4 mg contiene 4 mg de olipudasa alfa-rpcp, fosfato sódico dibásico (0,89 mg), metionina (14.92 mg), fosfato sódico monobásico (1.63 mg) y sacarosa (50 mg). Después de la reconstitución con 1.1 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, la concentración final es de 4 mg/mL *[vea la sección Dosificación y administración (2.6)].*
Cada vial de 20 mg contiene 20 mg de olipudasa alfa-rpcp, fosfato sódico dibásico (4.47 mg), metionina (74.6 mg), fosfato sódico monobásico (8.17 mg) y sacarosa (250 mg). Después de la reconstitución con 5.1 mL de agua estéril para inyección, USP, la concentración final es de 4 mg/mL *[vea la sección Dosificación y administración (2.6)].*
El pH es de 6.5 después de la reconstitución.
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
La ASMD es una enfermedad de almacenamiento lisosómico que resulta de una actividad reducida de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM), causada por variantes patogénicas en el gen 1 de la esfingomielina fosfodiesterasa. La ASM degrada la esfingomielina en ceramida y fosfocolina. La deficiencia de ASM provoca una acumulación intralisosomal de esfingomielina (así como de colesterol y otros lípidos de la membrana celular) en diversos tejidos. XENPOZYME proporciona una fuente exógena de ASM.
No se espera que XENPOZYME atraviese la barrera hematoencefálica ni module las manifestaciones del SNC de la ASMD.
12.2 Farmacodinámica
Niveles plasmáticos de ceramida
La ceramida está elevada en el plasma de pacientes adultos y pediátricos con ASMD. Los niveles plasmáticos de ceramida mostraron un aumento transitorio después de cada administración (postinfusión) de XENPOZYME. En la fase de aumento progresivo de la dosis, los niveles plasmáticos de ceramida aumentaron sustancialmente en comparación con el nivel basal. Los niveles plasmáticos de ceramida disminuyeron gradualmente tras la administración repetida de XENPOZYME y los niveles previos a la infusión fueron generalmente inferiores al nivel basal durante la fase de mantenimiento del tratamiento.
- En los pacientes adultos con ASMD del Ensayo 1 *[consulte Estudios Clínicos (14.2)]*, la concentración plasmática media (desviación estándar, DE) de ceramida antes de la infusión fue de 3.7 (1.4) mg/l al inicio y disminuyó a 2.2 (0.6) mg/l en la semana 52 después del tratamiento con XENPOZYME.
- En los pacientes adultos con ASMD del Ensayo 2 *[consulte Estudios Clínicos (14.3)]*, la concentración plasmática media (desviación estándar, DE) de ceramida antes de la infusión fue de 4.7 (0.9) mg/l al inicio y disminuyó a 1.8 (0.3) mg/l en la semana 52 después del tratamiento con XENPOZYME.

Niveles plasmáticos de lisofingomielina
La lisfosfingomielina está sustancialmente elevada en el plasma de pacientes adultos y pediátricos con ASMD. Los niveles plasmáticos de lisofingomielina disminuyeron después de la administración repetida de XENPOZYME.
- En los pacientes adultos con ASMD del Ensayo 1 *[consulte Estudios Clínicos (14.2)]*, la concentración plasmática media (desviación estándar, DE) de ceramida antes de la infusión fue de 379 (204) mg/l al inicio y disminuyó a 99 (118) mg/l en la semana 52 después del tratamiento con XENPOZYME.
- En los pacientes adultos con ASMD del Ensayo 2 *[consulte Estudios Clínicos (14.3)]*, la concentración plasmática media (desviación estándar, DE) de ceramida antes de la infusión fue de 625 (339) mg/l al inicio y disminuyó a 80 (47) mg/l en la semana 52 después del tratamiento con XENPOZYME.

Contenido hepático de esfingomielina
En pacientes adultos, el contenido hepático de esfingomielina, evaluado por histopatología, disminuyó desde el inicio hasta la semana 52 en el grupo de tratamiento con XENPOZYME, en comparación con un aumento en el grupo placebo.
12.3 Farmacocinética
En pacientes adultos con ASMD, la concentración plasmática máxima media (DE) de olipudase alfa-rpcp (C_{max}) y el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) en estado estacionario fueron de 30 (5) mcg/ml y 607 (120) mcg·h/ml, respectivamente, a la dosis de mantenimiento recomendada de 3 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas. La $C_{máx}$ y el ABC de olipudase alfa-rpcp aumentan proporcionalmente en un intervalo de dosis de 0,1 a 3 mg/kg (0,03 a 1 veces la dosis de mantenimiento recomendada aprobada).
Distribución
El volumen de distribución medio (DE) de olipudase alfa-rpcp fue de 13 (2) l en pacientes adultos con ASMD.
Eliminación
El aclaramiento medio (DE) de olipudase alfa-rpcp fue de 0.33 (0.07) l/h y la semivida media ($t_{1/2}$) osciló entre 32 y 38 horas en pacientes adultos con ASMD.
Metabolismo
No se ha determinado la vía metabólica de la olipudasa alfa-rpcp. Se espera que la olipudasa alfa-rpcp se metabolice en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.
Poblaciones específicas
Pacientes pediátricos
En pacientes pediátricos (de 1.5 a 17.5 años de edad) con ASMD, la media (DE) de $C_{máx}$ fue de 24.3 (2.8) mcg/ml y la media (DE) del ABC fue de 449 (70) mcg·h/ml a la dosis de mantenimiento recomendada de 3 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas.
12.6 Immunogenicidad
La incidencia observada de anticuerpos contra el medicamento depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en otros estudios, incluidos los de olipudase alfa-rpcp o de otros productos de olipudase alfa.
Después de 0.4 a 3.7 años de tratamiento con XENPOZYME en el Ensayo 1 *[consulte Estudios Clínicos (14.2)],* 9 de 30 (30%) pacientes adultos con ASMD tratados con XENPOZYME desarrollaron anticuerpos IgG anti-olipudasa alfa-rpcp (denominados ADA IgG). La mediana del tiempo transcurrido hasta la seroconversión desde la primera infusión de XENPOZYME fue de aproximadamente 8 semanas. Uno de estos 9 (11%) pacientes adultos presentaba anticuerpos neutralizantes (IgN) que inhibían la actividad de la enzima olipudase alfa-rpcp. Ninguno de estos 9 pacientes tenía IgN que inhibieran la captación celular de olipudase alfa-rpcp.
Después de 2.5 a 3.2 años de tratamiento con XENPOZYME en los Ensayos 2 y 3 *[consulte Estudios Clínicos (14.3)]*6 de 8 (75%) pacientes pediátricos con ASMD tratados con XENPOZYME desarrollaron IgG ADA. La mediana del tiempo transcurrido hasta la seroconversión desde la primera infusión de XENPOZYME fue de 10 semanas. Uno de los 6 (17%) pacientes pediátricos desarrolló IgN que inhibía la actividad de la enzima olipudase alfa-rpcp. Ninguno de estos 6 pacientes tenía IgN que inhibieran la captación celular de olipudase alfa-rpcp.
Las reacciones asociadas a la infusión (incluidas las reacciones de hipersensibilidad) se produjeron en un porcentaje mayor en los pacientes tratados con XENPOZYME que desarrollaron ADA en comparación con los que no desarrollaron ADA *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)].*
No se identificó ningún efecto clínicamente significativo del ADA sobre la farmacocinética de XENPOZYME.
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
Carcinogénesis
No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de olipudase alfa-rpcp.
Mutagénesis
No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de olipudase alfa-rpcp.
Deterioro de la fertilidad
La administración intravenosa de olipudase alfa-rpcp en días alternos a dosis de hasta 30 mg/kg no tuvo efectos adversos en un estudio combinado de fertilidad en ratones machos y hembras. Las exposiciones a esta dosis, basadas en el estudio de desarrollo embrionario-fetal, se estimaron en aproximadamente 1.5 veces la MRHD de olipudase alfa-rpcp.
13.2 Toxicología y/o farmacología animal
En ratones eliminados de la esfingomielinasa ácida (ASMKO) (un modelo de enfermedad de ASMD), se observó mortalidad tras una dosis única ≥10 mg/kg administrada como inyección IV en bolo. Las observaciones (letargo, frialdad al tacto y falta de voluntad para moverse), combinadas con la hemorragia suprarrenal, sugirieron que el shock hipotensivo podría ser la causa de la muerte. Estos hallazgos iban acompañados de necrosis y apoptosis en el hígado y la glándula suprarrenal, elevaciones de ceramida, esfingosina y esfingosina 1-fosfato en el suero, catabolitos de la esfingomielina acumulada, así como elevaciones en las concentraciones séricas de mediadores inflamatorios, como citoquinas y proteínas de fase aguda.
En ratones ASMKO, se observó una reducción dependiente de la dosis de la frecuencia cardíaca acompañada de una disminución de la actividad motora y seguida de un lento descenso de la presión arterial después de una única administración IV a 3, 10 y 20 mg/kg. Después de 2 dosis de olipudase alfa-rpcp a 3 y 10 mg/kg a ratones ASMKO, se observó un ligero descenso de la frecuencia cardíaca tras la segunda administración.
Los estudios de dosis repetidas en ratones ASMKO adultos muestran que la administración de olipudase alfa-rpcp mediante un régimen de aumento progresivo de la dosis, (3 mg/kg administrados IV en días alternos, seguidos de una dosis IV única de 20 mg/kg 3 días después) no produjo toxicidad. La ausencia de hallazgos adversos en ratones BALB/c,

C57BL/6, ratas, perros y monos a dosis comparables de olipudase alfa-rpcp sugirió que la toxicidad relacionada con la dosis observada en ratones ASMKO puede deberse a la tasa y cantidad de degradación del sustrato.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción general de los ensayos clínicos

La eficacia de XENPOZYME para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) se ha evaluado en 3 ensayos clínicos en los que participaron un total de 61 pacientes con ASMD:

- Ensayo 1 en pacientes adultos (NCT02004691),
- Ensayo 2 en pacientes pediátricos(NCT02292654), y
- Ensayo 3: ensayo a largo plazo en pacientes pediátricos (NCT02004704).

14.2 Ensayo clínico en pacientes adultos con ASMD

El Ensayo 1 fue un ensayo de fase II/III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con dosis repetidas en pacientes adultos con ASMD (diagnóstico clínico consistente con ASMD tipo B y A/B). En este ensayo, los pacientes recibieron XENPOZYME o placebo. El tratamiento se administró en ambos grupos en infusión intravenosa una vez cada 2 semanas. XENPOZYME se dosificó como sigue: 0.1 mg/kg (día 1, semana 0), 0.3 mg/kg (semanas 2 y 4), 0.6 mg/kg (semanas 6 y 8), 1 mg/kg (semana 10), 2 mg/kg (semana 12), y luego una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg (semana 14 en adelante). El ensayo se dividió en 2 periodos consecutivos: un periodo de análisis principal (PAP) aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que duró hasta la semana 52, seguido de un periodo de extensión del tratamiento (PET) de hasta 4 años. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo en el PAP pasaron a recibir tratamiento con XENPOZYME en el PET para alcanzar la dosis objetivo de 3 mg/kg, mientras que los pacientes del grupo XENPOZYME original continuaron el tratamiento. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLco) ≤70% del valor normal previsto y un volumen del bazo ≥6 múltiplos de lo normal (MN) medido por resonancia magnética (RM). La población del ensayo incluía un 87% de blancos, un 7% de asiáticos y un 7% de otras etnias; en cuanto a la etnia, el 32% se identificó como hispano/latino, el 65% como no hispano/latino y no se informó del 3%. Se incluyeron 5 varones y 13 mujeres con una mediana de edad de 34 años (rango: 18 a 66) en el grupo placebo y 8 varones y 5 mujeres con una mediana de edad de 34 años (rango: 20 a 59) en el grupo XENPOZYME. Los grupos de XENPOZYME y placebo incluyeron 1 paciente (8%) y 2 pacientes (11%) con insuficiencia renal leve (60 ml/minuto ≤ aclaramiento de creatinina <90 ml/minuto), respectivamente. No hubo pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Los criterios de valoración clave de la eficacia incluyeron la evaluación del % previsto de DLco, el volumen del bazo, el volumen del hígado y el recuento de plaquetas.

En la semana 52 durante el PAP, se observó un aumento del 21% en el cambio porcentual medio del % predicho de DLco en los pacientes tratados con XENPOZYME en comparación con los tratados con placebo (Tabla 9). Se observó una reducción del volumen del bazo del 39% en los pacientes tratados con XENPOZYME en comparación con los tratados con placebo. Los cambios en el % previsto de DLco y en el volumen del bazo se observaron en la semana 26 de tratamiento, la primera evaluación final posterior a la dosis (consulte las Figuras 1 y 2).

Se observó una disminución del volumen hepático medio y un aumento del recuento plaquetario medio en los pacientes tratados con XENPOZYME en comparación con los tratados con placebo en la semana 52 (consulte la Tabla 9).

Tabla 9: Valor observado y cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 52 en criterios de valoración clave en pacientes adultos con ASMD tipo B, A/B en tratamiento con XENPOZYME o placebo (ensayo 1)

	Placebo	XENPOZYME	Diferencia [IC del 95%]
DLco			
n	18	13	
Promedio % previsto de DLco al inicio (SD)	48.5 (10.8)	49.1 (9.7)	NA
n	17	12	
Promedio % previsto de DLco en la semana 52 (DE)	49.9 (11.1)	59.4 (9.6)	NA
n	17	12	
Promedio de cambio porcentual de LS en % previsto de DLco en la semana 52 (SE)	3.0 (3.3)	23.9 (3.8)	20.9 (5.0)* [10.6, 31.2]
Volumen del bazo			
n	18	13	
Volumen medio del bazo (MN) al inicio (DE)	11.2 (3.8)	11.5 (4.7)	NA
n	17	13	
Volumen medio del bazo (MN) en la semana 52 (DE)	11.2 (4.2)	7.2 (3.9)	NA
n	17	13	
Variación porcentual media LS del volumen del bazo (en MN) en la semana 52 (SE)	0.5 (2.62)	-38.9 (3.0)	-39.4 (4.0)† [-47.6, -31.2]

Tabla 9: Valor observado y cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 52 en criterios de valoración clave en pacientes adultos con ASMD tipo B, A/B en tratamiento con XENPOZYME o placebo (Ensayo 1) (continuación)

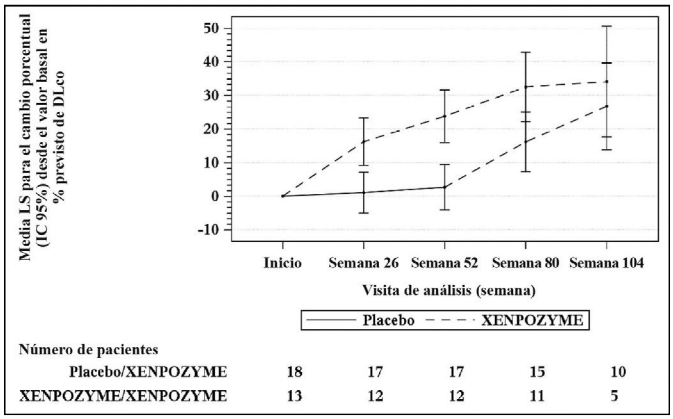
	Placebo	XENPOZYME	Diferencia [IC del 95%]
Volumen del hígado			
n	18	13	
Volumen medio del hígado (MN) al inicio (DE)	1.6 (0.5)	1.4 (0.3)	NA
n	17	12	
Volumen medio del hígado (MN) en la semana 52 (DE)	1.6 (0.5)	1.0 (0.2)	NA
n	17	12	
Cambio porcentual medio del LS en el Volumen del hígado desde el inicio hasta la semana 52 (SE)	-1.8 (2.7)	-26.5 (3.2)	-24.7 (4.2)† [-33.4, -16.1]
Recuento de plaquetas			
n	18	13	
Recuento medio de Plaquetas (10^9/l) al inicio (DE)	115.6 (36.3)	109.3 (30.6)	NA
n	16	13	
Recuento medio de Plaquetas (10^9/l) en la semana 52 (DE)	120.2 (43.2)	126.4 (29.0)	NA
n	16	13	
Cambio porcentual medio en LS en el recuento de plaquetas desde el inicio hasta la semana 52 (SE)	2.7 (4.5)	18.3 (5.0)	+15.6 (6.7) ‡ [1.8, 29.4]

Valor nominal p:
*valor p = 0.0003;
†valor p <0.0001;
‡valor p = 0.0280

Diecisiete de 18 pacientes que recibían previamente placebo y 13 de 13 pacientes tratados previamente con XENPOZYME durante 52 semanas iniciaron o continuaron el tratamiento con XENPOZYME, respectivamente, durante un período de hasta 4 años. En la semana 104, los pacientes aleatorizados inicialmente a placebo habían recibido XENPOZYME durante 52 semanas y presentaban los siguientes cambios porcentuales de la media LS (SE) en los parámetros clínicos con respecto al valor basal (antes de la primera administración de XENPOZYME): el aumento del % previsto de DLco fue del 26.8% (6.2) (Figura 1); la reducción del volumen del bazo (MN) fue del 36.5% (2.5) (Figura 2); la reducción del volumen del hígado (MN) fue del 29.5 (2.6); y el aumento del recuento de plaquetas fue del 19.5 (6.7).

Los pacientes del grupo anterior de XENPOZYME demostraron una mejoría desde el inicio hasta la semana 104 en los siguientes parámetros: El aumento porcentual medio (SE) de LS en el % previsto de DLco fue del 34.1% (7.9) (Figura 1); la reducción porcentual media (SE) de LS en el volumen del bazo (MN) fue de 48.3 (2.9) (Figura 2); la reducción porcentual media (SE) de LS en el volumen hepático (MN) fue de 31.7 (2.9); el aumento porcentual medio (SE) de LS en el recuento de plaquetas fue de 24.0 (8.2).

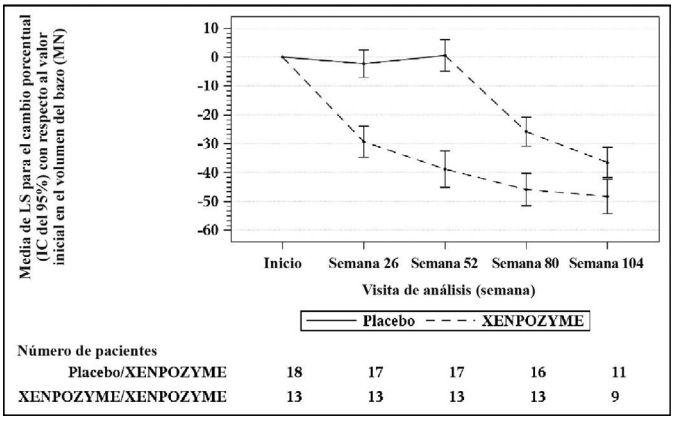
Figura 1: Diagrama de las medias LS (IC del 95%) del cambio porcentual en DLco (% predicho) desde el inicio hasta la semana 104 en pacientes adultos con ASMD (ensayo 1)



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

Las medias LS y los IC del 95% se basan en un modelo mixto para medidas repetidas, utilizando datos hasta la semana 104. Los pacientes del grupo placebo/XENPOZYME recibieron placebo en la semana 52 y cambiaron a XENPOZYME a partir de entonces.

Figura 2: Diagrama de las Medias LS (IC del 95%) del cambio porcentual en el volumen del bazo (MN) desde el inicio hasta la semana 104 en pacientes con ASMD (ensayo 1)



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

Las medias LS y los IC del 95% se basan en un modelo mixto para medidas repetidas, utilizando datos hasta la semana 104. Los pacientes del grupo placebo/XENPOZYME recibieron placebo en la semana 52 y cambiaron a XENPOZYME a partir de entonces.

14.3 Ensayo clínico en pacientes pediátricos con ASMD

El ensayo 2 fue un ensayo multicéntrico, abierto, de dosis repetidas de XENPOZYME administrado por vía intravenosa una vez cada 2 semanas (mediante infusión) durante 64 semanas en pacientes pediátricos de edad <18 años con un diagnóstico clínico compatible con ASMD tipo B y A/B. En la semana 52 se evaluaron criterios exploratorios de eficacia relacionados con la organomegalia, las funciones pulmonar y hepática y el crecimiento lineal. XENPOZYME se dosificó como sigue: 0.03 mg/kg (Día 1, Semana 0), 0.1 mg/kg (Semanas 2), 0.3 mg/kg (Semanas 4 y 6), 0.6 mg/kg (Semanas 8 y 10), 1 mg/kg (Semana 12), 2 mg/kg (Semana 14), y luego una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg (Semana 16 en adelante).

En el ensayo 2, 8 pacientes (7 pacientes de 2 a <12 años, y 1 paciente <2 años) recibieron una dosis inicial de 0.03 mg/kg de XENPOZYME y todos menos uno completaron el escalado de dosis hasta la dosis de mantenimiento de 3 mg/kg en 22 semanas. Todos los pacientes eran blancos y de etnia no hispana/latina.

Los pacientes inscritos en el ensayo tenían un volumen de bazo ≥5 MN medido por resonancia magnética. La edad de los pacientes tratados con XENPOZYME oscilaba entre 1 y 10 años, con igual representación de ambos sexos.

El tratamiento con XENPOZYME dio lugar a mejoras en la variación porcentual media del % previsto de DLco, los volúmenes de bazo e hígado, los recuentos de plaquetas y la progresión del crecimiento lineal (medida por las puntuaciones Z de estatura) en la semana 52 en comparación con el valor basal (Tabla 10).

Tabla 10: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con ASMD tratados con XENPOZYME (ensayo 2)

	Valores iniciales	Valores de la semana 52
	(n=3)	(n=3)
Promedio de % previsto de DLco (SD)	48.5 (8.1)	70.9 (13.7)
Promedio de cambio porcentual de LS en el % previsto de DLco* (SE)		45.9 (22.7)
[IC del 95%]		-12.5, 104.3
	(n=8)	(n=8)
Promedio de volumen del bazo (MN) (SD)	18.3 (5.6)	9.50 (2.4)
Variación porcentual media LS del volumen del bazo (en MN) (SE)		-46.7 (3.6)
[IC del 95%]		-55.5, -37.9
	(n=8)	(n=8)
Volumen medio del hígado (MN) (SD)	2.5 (0.5)	1.6 (0.3)
Variación porcentual media LS del volumen del bazo (en MN) (SE)		-38.1 (2.9)
[IC del 95%]		-44.1, -32.0

Tabla 10: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con ASMD tratados con XENPOZYME (ensayo 2) (continuación)

	Valores iniciales	Valores de la semana 52
	(n=8)	(n=7)
Recuento medio de plaquetas (10^9/l) al inicio (SD)	136.7 (33.2)	184.5 (54.2)
Cambio medio LS en las puntuaciones Z de estatura (SE)		37.6 (13.7)
[IC del 95%]		8.5, 66.7
	(n=8)	(n=7)
Puntuación Z media de la estatura (DE)	-1.9 (0.8)	-1.5 (1.0)
Cambio medio LS en las puntuaciones Z de estatura (SE)		0.5 (0.1)
[IC del 95%]		0.2, 0.8

14.4 Ensayo de extensión en pacientes pediátricos con ASMD

Los 8 pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad del Ensayo 2 continuaron el tratamiento en un ensayo abierto a largo plazo (Ensayo 3) y fueron tratados con XENPOZYME durante 2.5 a 3.2 años.

Los análisis de eficacia mostraron mejoras continuas en los 3 pacientes evaluados para el % predicho de DLco, 6 pacientes evaluados para el recuento de plaquetas y los 8 pacientes evaluados para los volúmenes de bazo e hígado, en comparación con el valor basal, durante la ampliación adicional de 6 meses. Además, la puntuación Z de la estatura aumentó en 1.3 desde el inicio cuando se evaluó a través de 24 meses de tratamiento con XENPOZYME. La edad ósea, evaluada mediante radiografía de mano, se retrasó una media de 26.4 meses al inicio en los 7 pacientes pediátricos incluidos en el Ensayo 2, con una edad ósea medida en el mes 24 en el Ensayo 3. La edad ósea mejoró hasta una media de 12 meses de la edad cronológica cuando se evaluó en el mes 24 en estos 7 pacientes.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Modo de suministro

XENPOZYME (olipudase alfa-rpcp) inyectable se suministra como polvo liofilizado estéril de color blanco a blanquecino para reconstituir en un vial monodosis. XENPOZYME no contiene conservadores.

XENPOZYME se presenta en una caja de cartón que contiene:

un (1) vial monodosis de 20 mg (NDC 58468-0050-1).

un (1) vial monodosis de 4 mg (NDC 58468-0051-1)

Almacenamiento y manipulación

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congelar.

Para la conservación de la solución reconstituida y diluida *[consulte Dosificación y Administración (2.6)]*.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) y reacciones asociadas a la infusión (RAI)

Advierta al paciente y al cuidador que pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión durante y después del tratamiento con XENPOZYME, incluyendo reacciones anafilácticas, otras reacciones de hipersensibilidad graves o severas y RAI. Informe al paciente y al cuidador de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y las RAI y de que soliciten atención médica en caso de que aparezcan signos y *síntomas [consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]*

Riesgo de toxicidad embrionario-fetal

XENPOZYME puede causar daño embrionario-fetal. Advierta a la mujer embarazada y mujeres con capacidad para procrear del riesgo potencial para el feto. Aconseje a la paciente y a su cuidador que informen a su profesional de atención médica de un embarazo conocido o sospechado *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)]*.

Aconseje a una mujer con capacidad para procrear que utilice métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 14 días después de la última dosis si se interrumpe XENPOZYME *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)]*.

Fabricado por:
Genzyme Corporation
450 Water Street
Cambridge, MA 02141
Número de licencia de EE.UU: 1596

©2023

XEN-FPLR-SL-DEC2023
MAT-US-2301209-v4.0-03/2024

Sólo con receta