

N/Réf. : NL53916 / 6 390 867 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 23/12/2021

Nom du demandeur : SANOFI-AVENTIS FRANCE

Dénomination du médicament : XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Olipudase alfa

Indication thérapeutique revendiquée : traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) chez les patients pédiatriques et adultes.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique : « traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **03 MARS 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique et la sécurité virale étaient suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients. Par ailleurs, une demande d'AMM européenne centralisée a été déposée incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique, et est en cours d'évaluation. Le produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre d'un accès précoce est celui décrit dans le dossier de demande d'AMM. Une seule question a été soulevée lors de l'évaluation de ces données. Cette question d'ordre analytique porte sur le contrôle de l'activité biologique de la substance active et du produit fini. Des éléments de justification sont attendus pour confirmer l'adéquation de la méthode et des critères d'acceptation et seront évalués dans le cadre de l'AMM. Le laboratoire s'étant engagé à aligner le dossier d'autorisation d'accès précoce sur celui de l'AMM centralisée à chaque mise à jour de celui-ci du point de vue de la qualité pharmaceutique, ce point n'est pas rédhibitoire pour l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

Au plan toxicologique/préclinique :

Comme précédemment évoqué, le médicament a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Dans ce contexte, les données non-cliniques étaient suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients. De plus, aucune objection majeure n'a été soulevée lors de l'évaluation de l'ensemble des données de toxicologie/préclinique déposées dans le cadre de la demande d'AMM précitée. Les données toxicologiques/précliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

Au plan clinique :

Les données déposées à l'appui de cette demande d'autorisation d'accès précoce reposent principalement sur une étude pivotale de phase II/III multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo chez l'adulte (ASCEND) et une étude supportive de phase I/II (ASCEND-Peds) multicentrique en ouvert non contrôlée chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

L'efficacité de l'olipudase alfa administrée par voie IV une fois toutes les 2 semaines a été évaluée à partir de 2 critères principaux :

- 1) le volume splénique mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale
- 2) la maladie pulmonaire infiltrante, mesurée par la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco).

Au total 36 patients présentant un ASMD de type B ont été randomisés et traités à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours dans l'étude ASCEND : 18 dans le groupe olipudase alfa et 18 dans le groupe placebo. Les données issues de cette étude ont montré un bénéfice à la semaine 52 avec une amélioration statistiquement significative sur la variation de la DLco dans le groupe olipudase alfa par rapport au groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés de 19,01% ; $p = 0,0004$) et une réduction statistiquement significative du volume de la rate dans le groupe olipudase alfa par rapport au groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés de -39,93% ; $p < 0,0001$). L'analyse des critères de jugement secondaires a par ailleurs montré une réduction statistiquement significative du volume du foie ($p < 0,0001$) et une augmentation statistiquement significative du taux de plaquettes ($p=0,0185$) dans le bras olipudase alfa par rapport au bras placebo.

Un total de 20 patients a été inclus et traité à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours (7 nourrissons/petits enfants, 9 enfants et 4 adolescents) dans l'étude ASCEND-Peds. Les patients présentaient des symptômes compatibles

avec un ASMD de type B ou A/B. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance d'olipudase alfa chez les patients pédiatriques. Les critères secondaires d'efficacité ont montré une tendance à une réduction du volume de la rate (- 49%) et une amélioration de la DLco (33%) après 52 semaines de traitement. Les effets indésirables rapportés étaient généralement légers à modérés et étaient, dans la plupart des cas, gérables. Les effets indésirables rapportés les plus fréquents étaient des infections, des réactions liées à la perfusion ou des troubles gastro-intestinaux.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication thérapeutique : « traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olipudase alfa..... 20 mg

Pour un flacon

Chaque flacon à dose unique contient 20 mg d'olipudase alfa*.

Après reconstitution avec 5,1 ml d'eau pour préparations injectables, la solution à diluer contient 4 mg d'olipudase alfa par ml. La solution ainsi reconstituée doit être diluée avant administration (voir rubrique 6.6).

*L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante produite dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque flacon contient 3,02 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Xenpozyme est une poudre lyophilisée stérile, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Xenpozyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Xenpozyme doit être supervisé par un professionnel de santé ayant l'expérience de la prise en charge de l'ASMD ou d'une autre maladie métabolique héréditaire. La perfusion de Xenpozyme doit être administrée par un professionnel de santé ayant accès à un traitement médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères potentielles telles que les réactions d'hypersensibilité systémiques graves.

Posologie

Phase d'escalade de dose chez les adultes ayant un IMC ≤ 30

Le métabolisme rapide par Xenpozyme de la sphingomyéline (SM) accumulée génère des produits de dégradation pro-inflammatoires qui peuvent induire des réactions associées à la perfusion et/ou des augmentations transitoires des enzymes hépatiques. Un schéma d'escalade de dose peut minimiser la majorité de ces événements indésirables (voir rubrique 4.4 et 4.8).

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,1 mg/kg pour les adultes, administrée toutes les 2 semaines (voir également la sous-rubrique Doses manquées pour des recommandations supplémentaires) et, par la suite, la dose doit être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Schéma d'escalade de dose chez l'adulte

Patients adultes (≥ 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,1 mg/kg
Deuxième dose (Semaine 2)	0,3 mg/kg
Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg
Quatrième dose (Semaine 6)	0,6 mg/kg
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg
Sixième dose (Semaine 10)	1 mg/kg
Septième dose (Semaine 12)	2 mg/kg
Huitième dose (Semaine 14)	3 mg/kg (dose d'entretien recommandée)

Pour la surveillance des taux de transaminases et l'adaptation de la posologie, voir la rubrique 4.4.

Phase d'entretien chez les adultes ayant un IMC ≤ 30

La dose d'entretien recommandée de Xenpozyme est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Phases d'escalade de dose et d'entretien chez les patients avec un IMC > 30

Chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 30, le poids corporel utilisé pour calculer la dose de Xenpozyme est estimé selon la méthode suivante (pour les phases d'escalade de dose et d'entretien).

Poids corporel (kg) à utiliser pour le calcul de la dose = $30 \times (\text{taille réelle en m})^2$

Exemple :

Pour un patient avec :

IMC de 38

Poids corporel de 110 kg

Taille de 1,70 m.

La dose à administrer sera calculée en utilisant un poids corporel égal à $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doses manquées

Une dose est considérée comme manquée lorsqu'elle n'est pas administrée dans les 3 jours suivant la date prévue. En cas de dose manquée de Xenpozyme, la dose suivante doit être administrée comme décrit ci-dessous dès que possible. Par la suite, les administrations doivent être programmées toutes les 2 semaines à partir de la date de la dernière administration.

Pendant la phase d'escalade de dose :

- Si 1 perfusion est manquée : administrer la dernière dose tolérée, avant de reprendre l'escalade de dose selon le schéma posologique chez l'adulte (Tableau 1).
- Si 2 perfusions consécutives sont manquées : diminuer la dose d'un niveau par rapport à la dernière dose tolérée (en utilisant une dose minimale de 0,3 mg/kg), avant de reprendre l'escalade de dose conformément au Tableau 1.
- Si 3 perfusions consécutives ou plus sont manquées : reprendre l'escalade de dose à 0,3 mg/kg conformément au Tableau 1.

Lors de la prochaine perfusion planifiée après une dose manquée, si la dose administrée est de 0,3 ou 0,6 mg/kg, cette dose doit être administrée deux fois conformément au Tableau 1.

Pendant la phase d'entretien :

- Si 1 perfusion d'entretien est manquée : administrer la dose d'entretien et ajuster le calendrier de traitement en conséquence.
- Si 2 perfusions d'entretien consécutives sont manquées : diminuer la dose d'un niveau par rapport à la dose d'entretien (c.-à-d. 2 mg/kg). Puis, pour les perfusions suivantes, administrer la dose d'entretien (3 mg/kg) toutes les 2 semaines.
- Si 3 perfusions d'entretien consécutives ou plus sont manquées : reprendre l'escalade de dose à 0,3 mg/kg conformément au Tableau 1.

Population pédiatrique

Phase d'escalade de dose chez les patients pédiatriques ayant un IMC ≤ 30

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,03 mg/kg pour les patients pédiatriques, toutes les 2 semaines, et la dose doit ensuite être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Schéma d'escalade de dose chez les patients pédiatriques

Patients pédiatriques (0 à < 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,03 mg/kg
Deuxième dose (Semaine 2)	0,1 mg/kg
Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg
Quatrième dose (Semaine 6)	0,3 mg/kg
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg
Sixième dose (Semaine 10)	0,6 mg/kg
Septième dose (Semaine 12)	1 mg/kg
Huitième dose (Semaine 14)	2 mg/kg
Neuvième dose (Semaine 16)	3 mg/kg (dose d'entretien recommandée)

Pour la surveillance des taux de transaminases et l'adaptation de la posologie, voir la rubrique 4.4.

La dose d'entretien recommandée de Xenpozyme est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Phase d'escalade de dose et d'entretien chez les patients pédiatriques ayant un IMC>30

Chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 30, le poids corporel utilisé pour calculer la dose de Xenpozyme est estimé selon la méthode suivante (voir rubrique Posologie) :

Poids corporel (kg) à utiliser pour le calcul de la dose = $30 \times (\text{taille réelle en m})^2$

Pour les doses manquées, voir la section Doses manquées, en utilisant le schéma d'escalade de dose chez les patients pédiatriques (Tableau 2) comme référence.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Xenpozyme est exclusivement réservé à une utilisation par voie intraveineuse. Xenpozyme doit être administré toutes les 2 semaines par un professionnel de santé. Les perfusions doivent être administrées de manière progressive (voir tableau 3 et 4), de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Après reconstitution et dilution, la solution est administrée par perfusion intraveineuse en utilisant les débits de perfusion indiqués dans le Tableau 3 et le Tableau 4 :

Tableau 3 : Débits de perfusion et durée de la perfusion chez les patients adultes

Dose (mg/kg)	Débit de perfusion (ml/h)	Durée de la perfusion (Temps approximatif en minutes)
0,1	Étape 1 : 20 ml/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 2 : 60 ml/h pendant 15 min (+/-5 min) en l'absence de RAP	35
0,3 à 3	Étape 1 : 3,33 ml/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 2 : 10 ml/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence	220

	de RAP Étape 3 : 20 ml/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 4 : 33,33 ml/h pendant 160 min (+/-5 min) en l'absence de RAP	
--	--	--

RAP : réactions associées à la perfusion ; min : minute

Tableau 4 : Débits de perfusion et durée de la perfusion chez les patients pédiatriques

Dose (mg/kg)	Débit de perfusion (mg/kg/h)	Durée de la perfusion (Temps approximatif en minutes)
0,03	0,1 mg/kg/h pour la durée de la perfusion en l'absence de RAP	18
0,1	Étape 1 : 0,1 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 2 : 0,3 mg/kg/h pour le restant de la perfusion en l'absence de RAP	35
0,3	Étape 1 : 0,1 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 2 : 0,3 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 3 : 0,6 mg/kg/h pour le restant de la perfusion en l'absence de RAP	60
0,6	Étape 1 : 0,1 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP	80
1		100
2	Étape 2 : 0,3 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP	160
3	Étape 3 : 0,6 mg/kg/h sur 20 min (+/-5 min) en l'absence de RAP Étape 4 : 1 mg/kg/h pour le restant de la perfusion en l'absence de RAP	220

RAP : réactions associées à la perfusion ; min : minute

Surveiller les signes et les symptômes de RAP, tels que céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements, et autres signes ou symptômes d'hypersensibilité pendant la perfusion. Ralentir, interrompre ou arrêter la perfusion, selon la gravité des symptômes, et instaurer un traitement médical approprié, si nécessaire.

En cas d'hypersensibilité et/ou de réaction anaphylactique sévère, arrêter immédiatement le traitement par Xenpozyme (voir rubrique 4.4).

À la fin de la perfusion (une fois la seringue ou la poche de perfusion vide), la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en utilisant la même vitesse de perfusion que celle utilisée lors de la dernière partie de la perfusion.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'olipudase alfa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Au cours des études cliniques, environ 58 % des patients traités par Xenpozyme ont présenté des RAP. Ces RAP comprenaient des réactions d'hypersensibilité et des réactions de phase aiguë (voir rubrique 4.8). Les RAP les plus fréquentes étaient : céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Hypersensibilité/anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées chez des patients traités par Xenpozyme (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 7 (17,5 %) patients adultes et 9 (45 %) patients pédiatriques, dont un patient pédiatrique qui a présenté une anaphylaxie. Les réactions d'hypersensibilité légères à modérées rapportées chez plus d'un patient adulte comprenaient : urticaire, érythème et prurit (voir rubrique 4.8). Chez les patients pédiatriques, les réactions d'hypersensibilité légères à modérées rapportées chez plus d'un patient comprenaient : urticaire, érythème et rash (voir rubrique 4.8).

Conduite à tenir

Surveiller étroitement les patients pendant la perfusion et pendant un temps déterminé après la perfusion, en fonction de l'évaluation clinique. Informer les patients des symptômes potentiels d'hypersensibilité/d'anaphylaxie et leur demander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de symptômes. La conduite à tenir en cas de RAP doit être basée sur la gravité des signes et des symptômes et peut inclure une interruption temporaire de la perfusion de Xenpozyme, une diminution du débit de perfusion et/ou un traitement médical approprié.

En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie sévère, Xenpozyme doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être mis en place. Le patient ayant présenté une anaphylaxie au cours de l'étude clinique a suivi un protocole de désensibilisation personnalisé qui a permis au patient de reprendre le traitement par Xenpozyme. Les risques et les bénéfices de la reprise de l'administration de Xenpozyme après une anaphylaxie ou une réaction d'hypersensibilité sévère doivent être pris en compte. Si une reprise de l'administration de Xenpozyme est envisagée après anaphylaxie, le médecin prescripteur doit contacter Sanofi-Aventis France pour obtenir des conseils. Chez ces patients, il convient de faire preuve d'une extrême prudence, et d'avoir à disposition des mesures de réanimation appropriées, en cas de reprise de l'administration de Xenpozyme.

Les médecins peuvent envisager de rechercher des anticorps anti-olipudase alfa de type IgE chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères (voir rubrique 4.8). Contactez Sanofi-Aventis France pour obtenir des informations sur les services des tests proposés par ce dernier.

En cas de RAP légères ou modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion temporairement arrêtée, la durée de chaque étape de perfusion peut être augmentée et/ou la dose de Xenpozyme peut être réduite. Si un patient nécessite une réduction de la dose, une nouvelle escalade de dose doit suivre le schéma d'escalade de dose indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2 pour les patients adultes et pédiatriques, respectivement (voir rubrique 4.2).

Dans les études cliniques, les patients n'étaient pas systématiquement prémédiqués avant la perfusion de Xenpozyme. Des médicaments (p. ex. antihistaminiques, antipyrétiques, glucocorticoïdes) ont été utilisés avant ou après les perfusions de Xenpozyme chez certains patients. Cependant, l'efficacité de ces traitements pour améliorer des réactions d'hypersensibilité récurrentes légères à modérées n'a pas été établie.

Augmentation transitoire des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant les perfusions ont été signalées pendant la phase d'escalade de dose de Xenpozyme dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Au moment de la prochaine perfusion planifiée, ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux observés avant la perfusion de Xenpozyme.

Les taux de transaminases (ALAT et ASAT) doivent être mesurés dans le mois précédant l'initiation du traitement par Xenpozyme. Lors de l'escalade de dose ou de la reprise du traitement après des doses manquées, les taux de transaminases doivent être mesurés dans les 72 heures précédant la perfusion de Xenpozyme planifiée. Si pendant l'escalade de dose le taux de transaminases initial ou avant perfusion est > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), les taux de transaminases doivent alors être également mesurés dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion. Si les taux de transaminases sont supérieurs à la valeur initiale et à la LSN, la dose de Xenpozyme peut être ajustée (reprise de la dose antérieure ou réduction de la dose) ou le traitement peut être temporairement interrompu, en fonction du critère clinique (voir rubrique 4.2).

Une fois la dose d'entretien recommandée atteinte, un dosage des transaminases peut être effectué dans le cadre de la prise en charge clinique de routine de l'ASMD.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 3,02 mg de sodium par flacon, équivalant à 0,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. L'olipudase alfa étant une protéine humaine recombinante, aucune interaction médicamenteuse médiée par le cytochrome P450 n'est attendue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Xenpozyme chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). A titre de précaution, il est recommandé de ne pas administrer Xenpozyme pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'olipudase alfa est excrétée dans le lait maternel. Les informations sur l'excrétion de l'olipudase alfa dans le lait animal sont insuffisantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise concernant l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement par Xenpozyme en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme sur l'effet d'olipudase alfa sur la fertilité des hommes et des femmes. Les données des études effectuées chez l'animal ne montrent aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des étourdissements et une hypotension ayant été rapportés dans des études cliniques, Xenpozyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 1 (2,5 %) patient adulte et 4 (20 %) patients pédiatriques. Le patient adulte a présenté un épisode d'extrasystoles dans le contexte d'antécédents de cardiomyopathie. Chez les patients pédiatriques, les effets indésirables graves étaient les suivants : réaction anaphylactique, urticaire, rash, hypersensibilité et augmentation du taux d'alanine aminotransférase. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, fièvre, urticaire, nausées, vomissements, douleurs abdominales, myalgies, prurit et augmentation du taux de protéine C réactive.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'analyse groupée de la sécurité d'emploi réalisée à partir de 4 études cliniques (DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds et LTS13632) incluait un total de 60 patients (40 patients adultes et 20 patients pédiatriques) traités par Xenpozyme à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans l'analyse groupée de la sécurité d'emploi des études cliniques sont présentés dans le Tableau 5 par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % (au moins 2) des patients traités par Xenpozyme dans l'analyse groupée des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
------------------------------	-----------

	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Ganglions lymphatiques douloureux
Affections du système immunitaire		Anaphylaxie et hypersensibilité*
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements, léthargie, migraine
Affections cardiaques		Palpitations
Affections vasculaires		Bouffées congestives, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Douleur abdominale haute, diarrhée, gêne abdominale, douleur abdominale basse, ulcère aphteux, dyspepsie, flatulences
Affections hépatobiliaires		Hépatalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit	Rash, érythème, rash maculeux, macule, papule
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Arthralgie, douleur musculosquelettique du thorax, dorsalgie, tuméfaction articulaire, cervicalgie, extrémités douloureuses, douleur osseuse, spasme musculaire, gêne musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires		Douleur rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fatigue, frissons, asthénie, douleur thoracique non cardiaque, douleur
Investigations	Protéine C-réactive augmentée	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, ferritine sérique augmentée, température corporelle augmentée, temps de prothrombine allongé, poids augmenté

* Sur la base d'une requête MedDRA standardisée (au lieu des termes préférentiels)

Description de certains effets indésirables

Réactions associées à la perfusion (RAP), notamment réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Des RAP ont été rapportées chez 55 % des adultes et chez 65% des patients pédiatriques. Les symptômes des RAP rapportés étaient: céphalées (22,5 %), nausées (15 %), urticaire (12,5 %), arthralgie (10 %), myalgie (10 %), fièvre (10 %), prurit (7,5 %), vomissements (7,5 %) et douleurs abdominales (7,5 %). Les symptômes des RAP rapportés chez les patients pédiatriques (≥ 10 %) étaient : fièvre (40 %), urticaire (35,0 %), vomissements (30 %), céphalées (20 %), nausées (20 %) et rash (15 %). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Des RAP liées à l'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, sont survenues chez 16 (26,7 %) patients, 7 (17,5 %) patients adultes et 9 (45 %) patients pédiatriques dans les études

cliniques. Les symptômes de RAP liés à l'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés étaient : urticaire (20 %), prurit (6,7 %), érythème (6,7 %) et rash (5 %).

Un patient pédiatrique dans les études cliniques a présenté une réaction anaphylactique sévère. Également, indépendamment du programme d'études cliniques, un patient âgé de 16 mois atteint d'ASMD de type A, traité par Xenpozyme, a présenté 2 réactions anaphylactiques. Des anticorps anti olipudase alfa de type IgE ont été détectés chez les deux patients.

Chez 2 patients adultes et 3 patients pédiatriques, les symptômes de RAP étaient associés à des modifications des paramètres biologiques (par ex. taux de protéine C réactive, de ferritine) indiquant une réaction de phase aiguë.

Augmentations des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant une perfusion ont été signalées chez quelques patients traités par Xenpozyme pendant la phase d'escalade de dose dans les études cliniques. Ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux précédents avant perfusion au moment de la perfusion suivante planifiée.

Au total, après 52 semaines de traitement par Xenpozyme, le taux moyen d'ALAT avait diminué de 45,9 % et le taux moyen d'ASAT avait diminué de 40,2 %, par rapport au début de l'étude. Chez les patients adultes, l'ensemble des 16 patients avec un taux initial d'ALAT élevé avaient un taux d'ALAT dans l'intervalle des valeurs normales et 10 des 12 patients avec un taux initial d'ASAT élevé avaient un taux d'ASAT dans l'intervalle des valeurs normales.

Immunogénicité

Chez les patients adultes, 16 patients sur 40 (40 %) traités par Xenpozyme ont développé des anticorps anti-médicament (*anti drug antibody*, ADA) apparus au cours du traitement. Le délai médian de séroconversion à partir de la première perfusion de Xenpozyme était d'environ 33 semaines. Tous les patients adultes sauf deux (réponse intermédiaire avec un titre d'ADA de 800 et 3 200) présentaient une faible réponse en ADA (≤ 400) avec un titre maximal médian d'IgG de 75. Quatre de ces 16 patients adultes présentaient des anticorps neutralisants (AcN) inhibant l'activité de l'olipudase alfa, mais un seul patient présentait des AcN à plus d'un point d'évaluation. Chez les patients pédiatriques, 13 patients pédiatriques sur 20 (65 %) traités par Xenpozyme ont développé des ADA apparus au cours du traitement. Le délai médian de séroconversion à partir de la première perfusion de Xenpozyme était d'environ 10 semaines. La majorité (9 sur 12) des patients pédiatriques présentant une réponse induite par le traitement présentaient une faible réponse en ADA avec un titre maximal médian d'ADA de 200 et 3 patients présentaient une réponse intermédiaire avec un titre maximal d'ADA compris entre 800 et 1 600. Un patient a présenté une réponse en ADA exacerbée par le traitement. Cinq des 13 patients pédiatriques ont développé des AcN inhibant l'activité de l'olipudase alfa, mais seuls deux patients présentaient des AcN à plus d'un point d'évaluation. Un patient pédiatrique a présenté une réaction anaphylactique et a développé des ADA de type IgE et des ADA de type IgG avec un titre maximal de 1 600.

La recherche des ADA de type IgE peut être envisagée pour les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère à l'olipudase alfa (voir rubrique 4.4).

Aucun effet des ADA n'a été observé sur la pharmacocinétique et l'efficacité de Xenpozyme dans les populations adultes et pédiatriques. Le pourcentage de patients présentant des RAP apparues au cours du traitement (y compris des réactions d'hypersensibilité) était plus élevé chez les patients qui avaient développé des ADA apparus au cours du traitement que chez ceux qui n'en avaient pas développé (75,9 % contre 41,9 %).

Population pédiatrique

À l'exception d'une incidence de RAP liées à l'hypersensibilité plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes, le profil de sécurité d'emploi de Xenpozyme chez les patients pédiatriques et adultes était similaire.

Utilisation à long terme

Dans l'ensemble, le schéma des événements indésirables observés chez les patients adultes et pédiatriques ayant participé aux phases d'extension des études cliniques respectives était cohérent avec celui observé au cours des études précédentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec Xenpozyme. Pour la prise en charge des effets indésirables liés à un surdosage avec Xenpozyme, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué, code ATC : {code} non encore attribué.

Mécanisme d'action

L'olipudase alfa (sphingomyélinase acide humaine recombinante) fournit une source exogène de SMA qui réduit l'accumulation de SM dans les organes des patients atteints d'ASMD.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de Xenpozyme a été évaluée dans 3 études cliniques (étude ASCEND chez des patients adultes, étude ASCEND-Peds chez des patients pédiatriques et étude d'extension LTS13632 chez des patients adultes et pédiatriques) portant sur un total de 61 patients atteints d'ASMD.

Étude clinique chez des patients adultes

L'étude ASCEND est une étude de phase II/III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à doses répétées, conduite chez des patients adultes atteints d'ASMD (diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B et A/B). Au total, 36 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit du Xenpozyme, soit un placebo. Le traitement a été administré aux deux groupes en perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines. Chez les patients recevant Xenpozyme, la dose a été augmentée de 0,1 mg/kg jusqu'à une dose cible de 3 mg/kg. L'étude a été divisée en 2 périodes consécutives : une période d'analyse principale (PAP) randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, qui a duré jusqu'à la semaine 52, suivie d'une période d'extension du traitement (PET) d'une durée maximale de 4 ans.

Les patients randomisés dans le bras placebo dans la PAP sont passés au traitement actif dans la PET pour atteindre la dose cible de 3 mg/kg, tandis que les patients du bras original Xenpozyme ont continué le traitement.

Les patients inclus dans l'étude avaient une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLco) ≤ 70 % de la valeur normale prédite, un volume splénique ≥ 6 multiples de la normale (MN) mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) et des scores ≥ 5 pour le score lié à la splénomégalie (*splenomegaly related score*, SRS). Dans l'ensemble, à l'inclusion, les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 30 ans (intervalle : 18 à 66). Cette étude comprenait 2 critères principaux d'évaluation de l'efficacité distincts : la variation en pourcentage de la DLco (en % de la valeur normale prédite) et du volume splénique (en MN), mesuré par IRM, entre l'inclusion et la semaine 52.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la variation en pourcentage du volume hépatique (en MN) et du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la semaine 52.

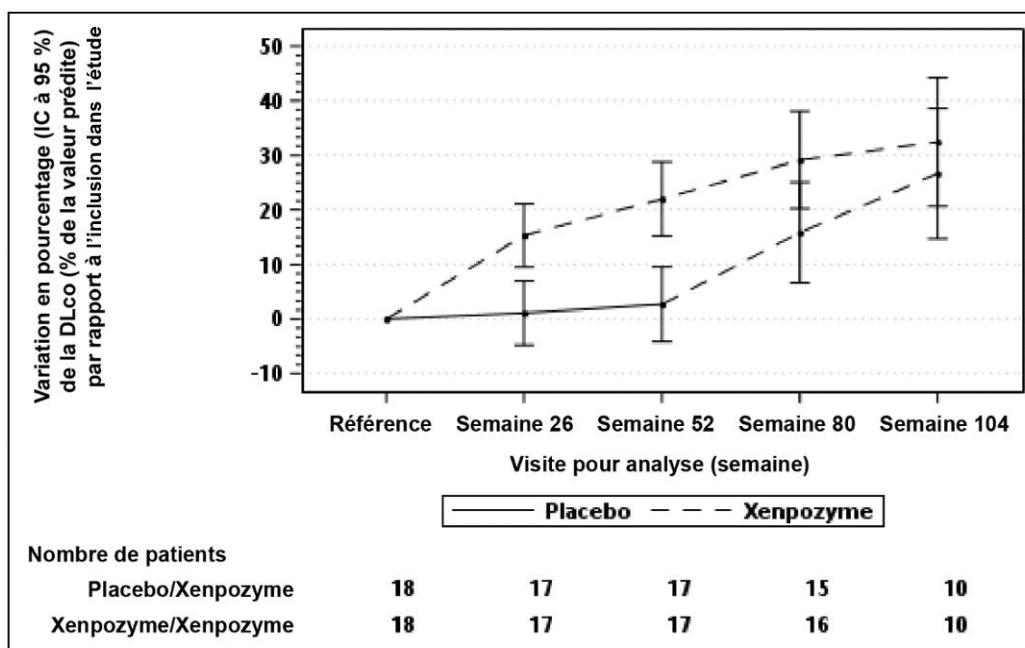
Des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite ($p = 0,0004$) et du volume splénique ($p < 0,0001$), ainsi que du volume hépatique moyen ($p < 0,0001$) et du nombre de plaquettes ($p = 0,0185$), ont été observées dans le groupe Xenpozyme par rapport au groupe placebo, au cours de la période d'analyse principale de 52 semaines (voir Tableau 6, Figure 1 et Figure 2). Une amélioration significative de la variation moyenne en pourcentage de DLco en % de la valeur prédite, du volume splénique, des volumes hépatiques et du nombre de plaquettes a été notée à la semaine 26 du traitement, la première évaluation du critère d'évaluation après administration.

Tableau 6 - Valeurs moyennes (ET) des critères d'évaluation de l'efficacité à l'inclusion et variation moyenne en pourcentage calculée par la méthode des MC (ET) entre l'inclusion et la semaine 52

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Différence [IC à 95 %]	Valeur de p*
Critères d'évaluation principaux				
DLco moyenne en % de la valeur prédite à l'inclusion dans l'étude	48,45 (10,77)	49,44 (10,99)	NA	NA
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	2,96 (3,38)	21,97 (3,34)	19,01 (4,76) [9,32 ; 28,70]	0,0004
Volume splénique moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	11,21 (3,84)	11,70 (4,92)	NA	NA
Variation en pourcentage du volume splénique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	0,48 (2,50)	-39,45 (2,43)	-39,93 (3,50) [-47,05 ; -32,80]	< 0,0001
Critères d'évaluation secondaires				
Volume du foie moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	1,62 (0,50)	1,44 (0,32)	NA	NA
Variation en pourcentage du volume hépatique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	-1,47 (2,54)	-28,06 (2,49)	-26,60 (3,59) [-33,91 ; -19,28]	< 0,0001
Nombre de plaquettes moyen (109/l) à l'inclusion dans l'étude	115,58 (36,27)	107,18 (26,93)	NA	NA
Variation en pourcentage du nombre de plaquettes entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	2,49 (4,19)	16,82 (3,96)	+14,33 (5,78) [2,56 ; 26,10]	0,0185

*Statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

Figure 1 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage de la DLco (% de la valeur prédite) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm

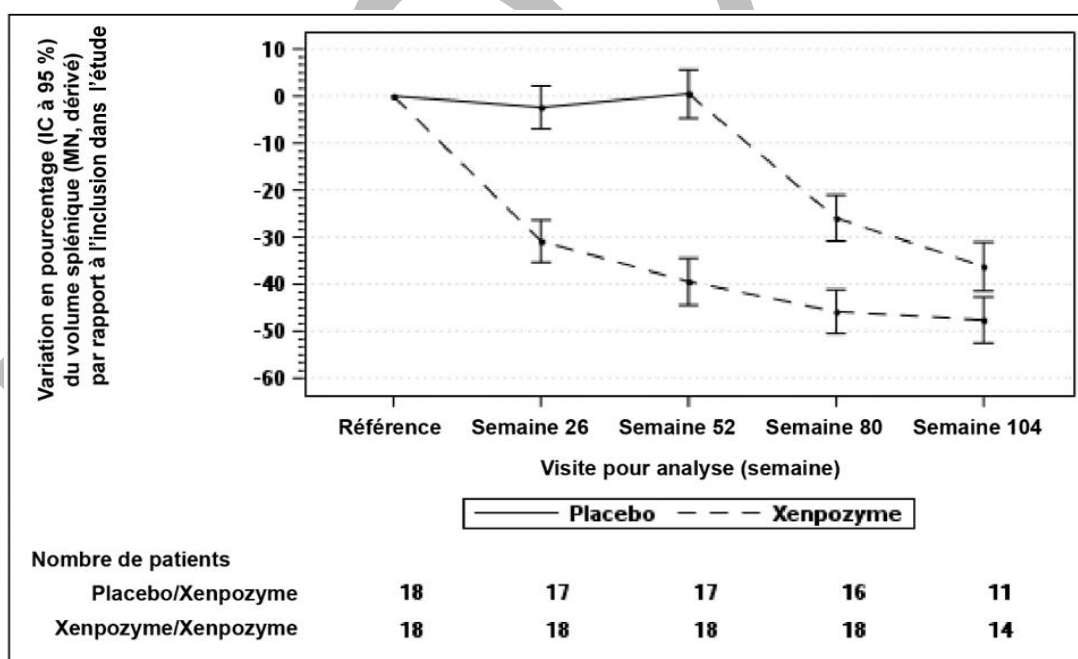


Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.

Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.

Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu du Xenpozyme.

Figure 2 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage du volume splénique (MN) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm



Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.

Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.

Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu du Xenpozyme.

Dix-sept des 18 patients qui recevaient précédemment le placebo et 18 des 18 patients qui étaient déjà traités par Xenpozyme pendant 52 semaines (PAP) ont, respectivement, commencé ou continué le traitement par Xenpozyme, pendant une durée allant jusqu'à 4 ans. À la semaine 104, les patients initialement randomisés dans le groupe placebo avaient reçu Xenpozyme pendant 52 semaines et ont

montré les changements suivants dans les paramètres cliniques par rapport à l'inclusion (avant la première administration de Xenpozyme) : une augmentation moyenne (ET) en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite de 28,04 % (6,16) (voir Figure 1) ; une réduction moyenne (ET) en pourcentage du volume splénique (MN) de 35,93 % (2,99) (voir Figure 2) ; une réduction moyenne (ET) en pourcentage du volume hépatique (MN) de 30,66 (2,45) ; une augmentation moyenne (ET) en pourcentage du nombre de plaquettes de 21,73 (6,43).

Les patients qui étaient initialement dans le groupe Xenpozyme ont présenté une amélioration continue entre l'inclusion et la semaine 104 des paramètres suivants: une augmentation moyenne (ET) de la DLco en % de la valeur prédite de 28,49 (6,16) (voir Figure 1) ; une réduction moyenne (ET) en pourcentage du volume splénique (MN) de 46,95 (2,65) (voir Figure 2) ; une réduction moyenne (ET) en pourcentage du volume hépatique (MN) de 33,42 (2,16) ; une augmentation moyenne (ET) en pourcentage du nombre de plaquettes de 24,94 (6,91).

Population pédiatrique

L'étude ASCEND-Peds (étude clinique de phase 1/2) est une étude multicentrique, en ouvert, à doses répétées visant à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de Xenpozyme administré pendant 64 semaines chez des patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints d'ASMD (diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B et A/B). En outre, les critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité liés à l'organomégalie, aux fonctions pulmonaire et hépatique, et à la croissance linéaire ont été évalués à la semaine 52.

Au total, 20 patients (4 adolescents âgés de 12 à < 18 ans, 9 enfants de 6 à < 12 ans et 7 nourrissons/enfants de < 6 ans) ont été traités par une dose progressive de Xenpozyme via un schéma d'escalade de dose de 0,03 mg/kg à une dose cible de 3 mg/kg. Le traitement a été administré par perfusion IV une fois toutes les 2 semaines jusqu'à 64 semaines.

Les patients inclus dans l'étude avaient un volume splénique ≥ 5 MN mesuré par IRM. Les patients étaient répartis entre tous les âges de 1,5 à 17,5 ans, les deux sexes étant également représentés.

Le traitement par Xenpozyme a entraîné des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite, des volumes splénique et hépatique, des nombres de plaquettes et de la progression de la croissance linéaire (telle que mesurée par les Z-scores de la taille) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Variation moyenne des MC en pourcentage (ET) ou variation (ET) entre l'inclusion et la semaine 52 (toutes cohortes d'âges confondues)

	Valeur à l'entrée dans l'étude (n = 20)	Semaine 52 (n = 20)
DLco moyenne en % de la valeur prédite (ET) % de variation de la DLco en % de la valeur prédite* IC à 95 % Valeur de p ^a	54,79 (14,23)	71,66 (14,80) 32,94 (8,27) 13,37; 52,50 0,0053
Volume splénique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume splénique (en MN) IC à 95 % Valeur de p ^a	18,98 (8,77)	9,27 (3,89) -49,21 (1,99) -53,39; -45,04 < 0,0001
Volume hépatique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume hépatique (en MN) IC à 95 % Valeur de p ^a	2,65 (0,74)	1,53 (0,32) -40,56 (1,67) -44,07; -37,05 < 0,0001
Nombre moyen de plaquettes (109/l) (ET) Pourcentage de variation du nombre de plaquettes IC à 95 % Valeur de p ^a	137,74 (62,32)	173,61 (60,46) 34,03 (7,63) 17,94, 50,13 0,0003
Scores z moyens de la taille (ET) Variation des scores z de la taille IC à 95 % Valeur de p ^a	-2,14 (0,84)	-1,64 (0,78) 0,56 (0,385) (0,377, 0,733) < 0,0001

* La DLco a été évaluée chez 9 patients pédiatriques âgés de 5 ans ou plus qui étaient capables d'effectuer le test.

^a : valeur de p nominale

Les effets de Xenpozyme sur les volumes splénique et hépatique, et les scores z de la taille étaient similaires dans toutes les cohortes d'âges pédiatriques incluses dans l'étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'olipudase alfa a été évaluée chez 49 patients adultes atteints d'ASMD issus de toutes les études cliniques, recevant des administrations uniques ou multiples. À la dose de 3 mg/kg administrée une fois toutes les 2 semaines, la moyenne (coefficient de variation en pourcentage, CV %) de la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur un intervalle d'administration (ASC_{0-7}) à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 30,2 µg/ml (17 %) et 607 µg.h/ml (20 %).

Absorption

Il n'y a pas d'absorption puisque Xenpozyme est administré par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution moyen estimé (CV %) de l'olipudase alfa est de 13,1 l (18 %).

Biotransformation

L'olipudase alfa est une enzyme humaine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance moyenne (CV %) de l'olipudase alfa est de 0,331 l/h (22 %). La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) était comprise entre 31,9 et 37,6 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'olipudase alfa a démontré une pharmacocinétique linéaire à travers la plage de doses de 0,03 à 3 mg/kg. Après un protocole d'escalade de dose allant de 0,1 mg/kg à la dose d'entretien de 3 mg/kg, administrée une fois toutes les 2 semaines, une accumulation minime des taux plasmatiques d'olipudase alfa a été observée.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée en fonction du sexe.

Les informations sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa dans les groupes ethniques non caucasiens sont limitées.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les informations sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa chez les patients âgés sont limitées (seulement 2 patients âgés de 65 à 75 ans ont été inclus dans les études cliniques sur Xenpozyme).

Patients pédiatriques

La PK de l'olipudase alfa a été évaluée chez 20 patients pédiatriques, dont 4 adolescents, 9 enfants et 7 enfants/nourrissons (Tableau 8). Les expositions à l'olipudase alfa étaient plus faibles chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes. Cependant, ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Tableau 8 - Moyenne (CV %) des paramètres PK de l'olipudase alfa après l'administration d'une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez des patients adolescents, enfants et enfants/nourrissons atteints de ASMD

Groupe d'âge	Âge (ans)	C _{max} (µg/ml)	ASC _{0-τ} (µg.h/ml)
Adolescents (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Enfant (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Enfant/nourrisson (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Les statistiques descriptives représentent les estimations post-hoc des expositions à l'état d'équilibre à l'aide de l'analyse de PK de population.

ASC_{0-τ} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle d'administration ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; n : nombre total de patients.

Insuffisance hépatique

L'olipudase alfa est une protéine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique. Par conséquent, des troubles de la fonction hépatique ne devraient pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. L'impact de l'insuffisance rénale modérée à sévère sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'est pas connu. L'olipudase alfa ne devrait pas être éliminée par excrétion rénale. Par conséquent, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir un effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base d'études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement menées chez des animaux de type sauvage (souris, rats, lapins, chiens et singes) à des niveaux de dose 10 fois supérieurs à la MRHD. Aucune étude visant à évaluer le potentiel mutagène et cancérigène de l'olipudase alfa n'a été réalisée.

Dans des souris knockout pour la sphingomyélinase acide (ASMKO) (un modèle de maladie pour l'ASMD), la mortalité a été observée après une administration de doses uniques d'olipudase alfa $\geq 3,3$ fois supérieures à la MRHD sous forme d'injection en bolus IV. Cependant, des études de doses répétées montrent que l'administration d'olipudase alfa selon un schéma d'escalade, n'a pas entraîné de mortalité liée au composé et a réduit la gravité des autres résultats de toxicité jusqu'à la dose testée la plus élevée de x10 MRHD.

Chez les souris ASMKO, une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque accompagnée d'une diminution de l'activité motrice et suivie d'une lente baisse de la pression artérielle a été notée après une administration IV unique à 3, 10 et 20 mg/kg. Après 2 doses d'olipudase alfa à 3 et 10 mg/kg à des souris ASMKO, une légère diminution de la fréquence cardiaque a été notée après la seconde administration.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-méthionine

Phosphate disodique heptahydraté

Phosphate monosodique monohydraté

Saccharose

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts : 42 mois.

Médicament reconstitué et dilué :

- Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).
- Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), la stabilité chimique, physique et microbiologique pendant l'utilisation a été démontrée entre 0,1 mg/ml et 3,5 mg/ml pendant 24 heures entre 2 et 8 °C, et jusqu'à 12 heures (temps de perfusion inclus) lorsque le produit est conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

Les solutions reconstituées et diluées de Xenpozyme doivent être utilisées immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement pour réaliser la dilution, les durées et conditions de conservation avant la dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur mais ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après la dilution, les durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur mais ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures (temps de perfusion inclus) à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (verre de type I) avec un bouchon en élastomère chlorobutylé siliconé pour la lyophilisation et une bague en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les flacons sont à usage unique.

Xenpozyme doit être reconstitué, dilué et administré sous la supervision d'un professionnel de santé. Les perfusions doivent être administrées par paliers, de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

Préparation de la solution à administrer

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), puis administrée par perfusion intraveineuse.

Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques. Des dispositifs de filtration ne doivent jamais être utilisés pendant la préparation de la solution pour perfusion. Évitez la formation de mousse pendant les étapes de reconstitution et de dilution.

- a) Déterminez le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose prescrite.

Poids du patient (kg) × dose (mg/kg) = dose du patient (en mg). Dose du patient (en mg) divisée par 20 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.

- b) Sortez le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et mettez-les de côté pendant environ 20 à 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.
- c) Reconstituez chaque flacon en injectant lentement goutte-à-goutte 5,1 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon.
- d) Inclinez et faites rouler doucement chaque flacon. Chaque flacon contiendra une solution limpide, incolore, à 4 mg/ml.
- e) Inspectez à l'œil nu la solution reconstituée dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution de Xenpozyme doit être limpide et incolore. Les flacons contenant des particules opaques ou une coloration anormale ne doivent pas être utilisés.
- f)

Tableau 9 – Volumes de perfusion et contenants recommandés

	Poids corporel ≥ 3 kg et < 10 kg	Poids corporel ≥ 10 kg et < 20 kg	Poids corporel ≥ 20 kg (patients pédiatriques < 18 ans)	Patients adultes (≥ 18 ans)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusion (ml) et contenant d'administration			
0,03	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	5 Contenant : seringue	NA
0,1	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	5 Contenant : seringue	10 Contenant : seringue	20 Contenant : seringue
0,3	5 Contenant : seringue	10 Contenant : seringue	20 Contenant : seringue	100 Contenant : poche de perfusion
0,6	10 Contenant : seringue	20 Contenant :	50 Contenant : poche	100 Contenant : poche

		seringue	de perfusion	de perfusion
1	20 Contenant : seringue	50 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion
2	50 Contenant : poche de perfusion	75 Contenant : poche de perfusion	200 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion
3	50 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion	250 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion

Pour les volumes réels de perfusion variant en fonction du poids corporel (voir Tableau 9) :

- Préparez une solution pour perfusion à 0,1 mg/ml en ajoutant 0,25 ml (1 mg) de la solution reconstituée préparée à l'étape c) et 9,75 ml de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % dans une seringue vide de 10 ml.
- Calculez le volume (ml) nécessaire pour obtenir la dose du patient (mg).
- Exemple pour une dose du patient de 0,3 mg : Volume nécessaire = $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Transférez le volume requis de solution pour perfusion à 0,1 mg/ml dans une seringue stérile vide de la taille la plus proche appropriée pour contenir le volume de perfusion.

Pour les volumes fixes de perfusion (voir le Tableau 9 pour le volume total de perfusion recommandé en fonction de l'âge et/ou du poids du patient) :

- Prélevez le volume de solution reconstituée correspondant à la dose prescrite à partir du nombre approprié de flacons et diluez avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), selon les instructions indiquées ci-après.
- Instructions de dilution pour obtenir un volume total compris entre 5 ml et 20 ml au maximum à l'aide d'une seringue :
 - Tirez le piston de la seringue vide de 5 ml, 10 ml ou 20 ml jusqu'au repère correspondant au volume final nécessaire, conformément au Tableau 9, de sorte qu'elle soit remplie d'air jusqu'au volume souhaité.
 - Insérez l'aiguille de la seringue contenant la solution reconstituée obtenue lors de l'étape c) dans l'embout de la seringue vide de 5 ml, 10 ml ou 20 ml et injectez lentement le volume sur la paroi intérieure de la seringue.
 - Ajoutez lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir le volume de perfusion total requis (évitiez la formation de mousse dans la seringue).
- Instructions de dilution pour un volume total ≥ 50 ml en utilisant une poche de perfusion :
 - Poche de perfusion vide :
 - Dans la poche de perfusion stérile de taille appropriée, injectez lentement le volume nécessaire depuis la solution reconstituée obtenue lors de l'étape c)
 - Ajoutez lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la poche)
 - Poche de perfusion préremplie :
 - Dans la poche de perfusion de taille appropriée préremplie avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), prélevez le volume de solution saline normale équivalent au volume de solution reconstituée (volume dans la seringue préparée à l'étape f) pour obtenir un volume final tel que spécifié dans le Tableau 9.
 - Ajoutez lentement la solution retirée à l'étape f) dans la poche de perfusion (éviter la formation de mousse dans la poche).
- g) Retournez délicatement la seringue ou la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter. Puisqu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (décrite comme la présence de

fines fibres translucides) apparaît quelquefois après dilution. La solution diluée doit être filtrée à travers un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm pendant l'administration.

- h) Une fois la perfusion terminée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé pour la dernière partie de la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 036 0 1 : 20 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon verre. Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
olipudase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient 20 mg d'olipudase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :

L-méthionine

Phosphate disodique heptahydraté

Phosphate monosodique monohydraté

Saccharose

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Utiliser immédiatement après dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

olipudase alfa

Voie IV après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

20 mg

6. AUTRES

Sanofi-Aventis France

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
olipudase alfa

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xenpozyme et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xenpozyme ?
3. Comment utiliser Xenpozyme ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xenpozyme ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE Xenpozyme ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : non encore attribué

Qu'est-ce que Xenpozyme

Xenpozyme contient une enzyme appelée olipudase alfa. L'olipudase alfa est un traitement enzymatique substitutif, qui peut remplacer l'enzyme naturelle qui a une activité réduite dans le déficit en sphingomyélinase acide (*Acid sphingomyelinase deficiency, ASMD*).

Dans quel cas Xenpozyme est-il utilisé ?

Xenpozyme est utilisé pour traiter les manifestations non neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les adultes et les enfants.

Comment agit Xenpozyme

La diminution de l'activité de la sphingomyélinase acide entraîne l'accumulation d'une substance grasseuse appelée sphingomyéline (SM), qui peut endommager divers organes. L'olipudase alfa remplace l'enzyme naturelle, réduisant ainsi l'accumulation de SM dans les organes des patients atteints d'ASMD.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER Xenpozyme ?

Xenpozyme ne doit pas vous être administré si :

Vous avez présenté des réactions allergiques (d'hypersensibilité) à l'olipudase alfa ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique Ce que contient Xenpozyme) ayant mis en jeu votre pronostic vital. Les symptômes de réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital incluent, sans s'y limiter, une pression artérielle basse, une fréquence cardiaque très rapide, des difficultés respiratoires, des vomissements, un œdème du visage, des éruptions urticariennes ou un rash.

Avertissements et précautions

Vous pouvez présenter des effets indésirables appelés réactions associées à la perfusion (RAP) qui peuvent être causés par la perfusion (goutte-à-goutte) du médicament. Ils peuvent survenir pendant que vous recevez Xenpozyme ou dans les 24 heures suivant la perfusion.

Ils peuvent comprendre des réactions allergiques (voir rubrique 4) et des symptômes tels que des maux de tête, de l'urticaire, de la fièvre, des nausées, des vomissements, des démangeaisons cutanées, des rougeurs cutanées et des éruptions cutanées.

Une réaction associée à la perfusion peut parfois s'avérer très sévère. Si vous pensez que vous présentez une RAP, **informez-en immédiatement votre médecin**.

Si vous présentez une réaction allergique sévère pendant votre perfusion, votre médecin doit arrêter votre perfusion et vous fournir un traitement médical approprié. Votre médecin doit prendre en compte les risques et les bénéfices de la réadministration de Xenpozyme.

Si vous présentez une RAP légère ou modérée, votre médecin ou votre infirmier/ère peut arrêter temporairement la perfusion, diminuer le débit de perfusion et/ou réduire la dose.

Votre médecin pourra également vous prescrire (ou vous avoir prescrit) d'autres médicaments pour prévenir ou prendre en charge les réactions allergiques (par ex., des anti-histaminiques et/ou des corticostéroïdes) ou afin de faire baisser la fièvre (antipyrétiques).

Votre médecin prescrira des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de votre foie (enzymes hépatiques) avant de commencer le traitement, puis à intervalles réguliers pendant l'escalade de dose (voir rubrique 3).

Autres médicaments et Xenpozyme

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Xenpozyme avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de Xenpozyme chez la femme enceinte. Xenpozyme ne doit pas être administré pendant la grossesse. Vous et votre médecin devez décider si vous devez utiliser Xenpozyme si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xenpozyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines parce que vous pourriez ressentir des étourdissements ou une hypotension.

Xenpozyme contient du sodium

Ce médicament contient 3,02 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. COMMENT UTILISER Xenpozyme ?

Xenpozyme vous sera administré sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'ASMD ou d'autres maladies métaboliques.

La dose que vous recevrez est basée sur votre poids corporel et vous sera administrée toutes les deux semaines.

La perfusion dure généralement environ 3 heures et 40 minutes, mais peut être plus courte ou plus longue selon l'avis de votre médecin, et peut être plus courte pendant la période pendant laquelle votre dose est augmentée.

Patients adultes

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,1 mg pour chaque kg de poids corporel. Les doses suivantes doivent être augmentées selon un calendrier d'escalade de dose jusqu'à la dose recommandée de 3 mg pour chaque kg de poids corporel toutes les 2 semaines. Il faut généralement

jusqu'à 14 semaines pour atteindre la dose recommandée, mais cela peut être plus long selon l'avis de votre médecin.

Population pédiatrique

La dose initiale recommandée de Xenpozyme est de 0,03 mg pour chaque kg de poids corporel. Les doses suivantes doivent être augmentées selon un calendrier d'escalade de dose jusqu'à la dose recommandée de 3 mg pour chaque kg de poids corporel toutes les 2 semaines. Il faut généralement jusqu'à 16 semaines pour atteindre la dose recommandée, mais cela peut être plus long selon l'avis de votre médecin.

Mode d'emploi pour une utilisation correcte

Xenpozyme est administré par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte) dans une veine. Il est fourni sous forme de poudre qui sera mélangée à de l'eau pour préparations injectables. La solution doit être encore diluée avant la perfusion.

Si vous avez reçu plus de Xenpozyme que vous n'auriez dû

Informez-en immédiatement votre médecin.

Si vous manquez une perfusion de Xenpozyme

Il est important d'effectuer votre perfusion toutes les 2 semaines. Une perfusion est considérée comme manquée si elle n'a pas été administrée dans les 3 jours suivant la date de perfusion prévue. En fonction du nombre de doses manquées, vous devrez peut-être reprendre le calendrier d'escalade de dose.

Si vous avez manqué une perfusion ou si vous n'êtes pas en mesure de vous rendre à un rendez-vous programmé, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviendront pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions associées à la perfusion (RAP) ont été observées pendant que les patients recevaient le médicament ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Les effets indésirables les plus graves peuvent comprendre des réactions allergiques graves soudaines, de l'urticaire, une éruption cutanée, une augmentation des enzymes hépatiques et des battements cardiaques irréguliers.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, consultez immédiatement un médecin.

Si vous présentez une réaction à la perfusion, vous pourriez recevoir des médicaments supplémentaires pour traiter ou aider à prévenir de futures réactions. Si la réaction à la perfusion est sévère, votre médecin peut arrêter la perfusion de Xenpozyme et commencer à vous administrer un traitement médical approprié.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Nausée
- Vomissement
- Douleur abdominale
- Urticaire
- Démangeaisons cutanées
- Douleurs musculaires
- Fièvre
- Augmentation de la protéine C réactive (marqueur de l'inflammation)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Douleur au niveau des ganglions
- Réactions allergiques sévères
- Sensation de vertige
- Manque d'énergie

- Migraine
- Accélération des battements du cœur
- Rougeur de la peau
- Difficultés à respirer
- Toux
- Douleur abdominale haute et basse
- Diarrhée
- Gêne abdominale
- Bouton de fièvre
- Indigestion
- Gaz
- Éruption cutanée
- Lésions cutanées
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires dans la poitrine non liées au cœur
- Douleurs dorsales
- Gonflement des articulations
- Douleur au niveau du cou
- Douleur dans les extrémités
- Douleurs osseuses
- Contractions musculaires
- Gêne des muscles et des os
- Douleur rénale
- Fatigue
- Frissons
- Faiblesse
- Douleur
- Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine (produit de dégradation des globules rouges)
- Augmentation de la ferritine sérique (protéine qui stocke le fer dans l'organisme)
- Temps de prothrombine (paramètre de coagulation) prolongé
- Prise de poids

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER Xenpozyme ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Xenpozyme après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou jusqu'à 12 heures à température ambiante.

Après dilution, la solution peut être conservée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et jusqu'à 12 heures (temps de perfusion inclus) à température ambiante.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou infirmier/ère d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Xenpozyme

- La substance active est :
Olipudase alfa 20 mg
- Les autres composants sont :
 - Saccharose,
 - L-méthionine,
 - Phosphate disodique, heptahydraté,
 - Phosphate monosodique, monohydraté,

Qu'est-ce que Xenpozyme et contenu de l'emballage extérieur

Xenpozyme est une poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (20 mg/flacon).

La poudre est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

Après mélange avec de l'eau pour préparations injectables, c'est une solution limpide, incolore. La solution doit être encore diluée avant la perfusion.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

Fabricant

GENZYME IRELAND LIMITED
IDA INDUSTRIAL PARK
OLD KILMEADEN ORAD
WATERFORD
IRLANDE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

{mois AAAA}

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation de la solution à administrer

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), puis administrée par perfusion intraveineuse.

Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques. Des dispositifs de filtration ne doivent jamais être utilisés pendant la préparation de la solution pour perfusion. Évitez la formation de mousse pendant les étapes de reconstitution et de dilution.

- a) Déterminez le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose prescrite.

Poids du patient (kg) × dose (mg/kg) = dose du patient (en mg). Dose du patient (en mg) divisée par 20 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.

- b) Sortez le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et mettez-les de côté pendant environ 20 à 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.

- c) Reconstituez chaque flacon en injectant lentement goutte-à-goutte 5,1 ml d'eau pour préparations injectables le long de la paroi interne du flacon.
- d) Inclinez et faites rouler doucement chaque flacon. Chaque flacon contiendra une solution limpide, incolore, à 4 mg/ml.
- e) Inspectez à l'œil nu la solution reconstituée dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution de Xenpozyme doit être limpide et incolore. Les flacons contenant des particules opaques ou une coloration anormale ne doivent pas être utilisés.
- f)

Tableau 1 – Volumes de perfusion et contenants recommandés

	Poids corporel ≥ 3 kg et < 10 kg	Poids corporel ≥ 10 kg et < 20 kg	Poids corporel ≥ 20 kg (patients pédiatriques < 18 ans)	Patients adultes (≥ 18 ans)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusion (ml) et contenant d'administration			
0,03	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	5 Contenant : seringue	NA
0,1	Le volume réel variera en fonction du poids corporel Contenant : seringue	5 Contenant : seringue	10 Contenant : seringue	20 Contenant : seringue
0,3	5 Contenant : seringue	10 Contenant : seringue	20 Contenant : seringue	100 Contenant : poche de perfusion
0,6	10 Contenant : seringue	20 Contenant : seringue	50 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion
1	20 Contenant : seringue	50 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion
2	50 Contenant : poche de perfusion	75 Contenant : poche de perfusion	200 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion
3	50 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion	250 Contenant : poche de perfusion	100 Contenant : poche de perfusion

Pour les volumes réels de perfusion variant en fonction du poids corporel (voir Tableau 1) :

- Préparez une solution pour perfusion à 0,1 mg/ml en ajoutant 0,25 ml (1 mg) de la solution reconstituée préparée à l'étape c) et 9,75 ml de solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % dans une seringue vide de 10 ml.
- Calculez le volume (ml) nécessaire pour obtenir la dose du patient (mg).
- Exemple pour une dose du patient de 0,3 mg : Volume nécessaire = $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Transférez le volume requis de solution pour perfusion à 0,1 mg/ml dans une seringue stérile vide de la taille la plus proche appropriée pour contenir le volume de perfusion.

Pour les volumes fixes de perfusion (voir le Tableau 1 pour le volume total de perfusion recommandé en fonction de l'âge et/ou du poids du patient) :

- Prélevez le volume de solution reconstituée correspondant à la dose prescrite à partir du nombre approprié de flacons et diluez avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), selon les instructions indiquées ci-après.
- Instructions de dilution pour obtenir un volume total compris entre 5 ml et 20 ml au maximum à l'aide d'une seringue :
 - Tirez le piston de la seringue vide de 5 ml, 10 ml ou 20 ml jusqu'au repère correspondant au volume final nécessaire, conformément au Tableau 1, de sorte qu'elle soit remplie d'air jusqu'au volume souhaité.
 - Insérez l'aiguille de la seringue contenant la solution reconstituée obtenue lors de l'étape c) dans l'embout de la seringue vide de 5 ml, 10 ml ou 20 ml et injectez lentement le volume sur la paroi intérieure de la seringue.
 - Ajoutez lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir le volume de perfusion total requis (évitez la formation de mousse dans la seringue).
- Instructions de dilution pour un volume total ≥ 50 ml en utilisant une poche de perfusion :
 - Poche de perfusion vide :
 - Dans la poche de perfusion stérile de taille appropriée, injectez lentement le volume nécessaire depuis la solution reconstituée obtenue lors de l'étape c)
 - Ajoutez lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la poche)
 - Poche de perfusion préremplie :
 - Dans la poche de perfusion de taille appropriée préremplie avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), prélevez le volume de solution saline normale équivalent au volume de solution reconstituée (volume dans la seringue préparée à l'étape f) pour obtenir un volume final tel que spécifié dans le Tableau 1.
 - Ajoutez lentement la solution retirée à l'étape f) dans la poche de perfusion (éviter la formation de mousse dans la poche).
- g) Retournez délicatement la seringue ou la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter. Puisqu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (décrite comme la présence de fines fibres translucides) apparaît quelquefois après dilution. La solution diluée doit être filtrée à travers un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 μm pendant l'administration.
- h) Une fois la perfusion terminée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé pour la dernière partie de la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.