

XENPOZYME[®]
(alfaolipudase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
20 MG

XENPOZYME®

alfaolipudase

APRESENTAÇÕES

XENPOZYME 20 mg pó liofilizado para solução injetável – 1 frasco-ampola contendo 21,2 mg de alfaolipudase, com uma dose extraível de 20 mg após reconstituição.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de XENPOZYME 20 mg contém 21,2 mg de alfaolipudase, com uma dose extraível de 20 mg após reconstituição.

Excipientes: sacarose, levometionina, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. INDICAÇÕES

XENPOZYME é indicado como terapêutica de reposição enzimática para o tratamento de manifestações não relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) de deficiência de esfingomielinase ácida (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) em pacientes pediátricos e adultos com tipo A/B ou tipo B.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de XENPOZYME foi avaliada em 3 estudos clínicos (estudo DFI12712/ASCEND em pacientes adultos, estudo DFI13803/ASCEND-Peds em pacientes pediátricos e estudo de extensão LTS13632 em pacientes adultos e pediátricos) envolvendo um total de 61 pacientes com ASMD.

Estudo clínico em pacientes adultos:

O estudo ASCEND é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de dose repetida fase II/III em pacientes adultos com ASMD (diagnóstico clínico consistente com ASMD tipo B e A/B). Um total de 36 pacientes foram randomizados em uma proporção 1:1 para receber XENPOZYME ou placebo. O tratamento foi administrado em ambos os grupos como uma infusão intravenosa uma vez a cada 2 semanas. Os pacientes que receberam XENPOZYME tiveram a dose escalonada de 0,1 mg/kg para uma dose alvo de 3 mg/kg. O estudo foi dividido em 2 períodos consecutivos: um período de análise primária (PAP) controlado por placebo randomizado e duplo-cego que durou até à semana 52, seguido de uma extensão do período de tratamento (ETP) por até 4 anos.

Os pacientes do braço placebo passaram a serem tratados com escalonamento de dose até 3 mg/kg de XENPOZYME no ETP, enquanto os pacientes no braço original de XENPOZYME continuaram o tratamento. A duração do estudo mais longo por paciente foi de até 5 anos e 3 meses.

Pacientes em condição clínica grave, incluindo malignidade, doença cardíaca significativa, uso de suporte ventilatório invasivo, hepatite B ou C ativa ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes com contagem de plaquetas $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >250 UI/L, razão internacional normalizada (INR) $>1,5$ foram excluídos.

Os pacientes incluídos no estudo tinham uma capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLco) $\leq 70\%$ do valor normal previsto, um volume do baço ≥ 6 múltiplos do normal (MN) medido por imagem de ressonância magnética (MRI) e pontuações ≥ 5 na pontuação relacionada à esplenomegalia (SRS). Em geral, as características demográficas e da doença no momento basal foram semelhantes entre

os dois grupos de tratamento. A idade média do paciente foi de 30 anos (variação: 18-66). Dois pacientes (11,1%) com insuficiência renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq \text{depuração de creatinina} < 90 \text{ mL/min}$) foram incluídos em cada grupo. Não houve pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Este estudo incluiu 2 desfechos primários de eficácia separados: a alteração percentual em DLco (em % prevista de normal) e o volume do baço (MN), conforme medido por MRI, do momento basal para a semana 52.

Os desfechos secundários de eficácia incluíram a alteração percentual no volume hepático (em MN) e a contagem de plaquetas do momento basal para a semana 52.

Melhorias na alteração percentual média em % prevista de DLco ($p=0,0004$) e volume do baço ($p<0,0001$), bem como no volume médio do fígado ($p<0,0001$) e contagem de plaquetas ($p=0,0185$) foram observados no grupo XENPOZYME em comparação com o grupo placebo durante o período de análise primária de 52 semanas (ver Tabela 1, Figura 1 e Figura 2). Na semana 26 de tratamento, a primeira avaliação do desfecho pós-dose, observou-se uma melhoria significativa na alteração percentual média da % prevista de DLco, volume do baço, volume hepático e contagem de plaquetas.

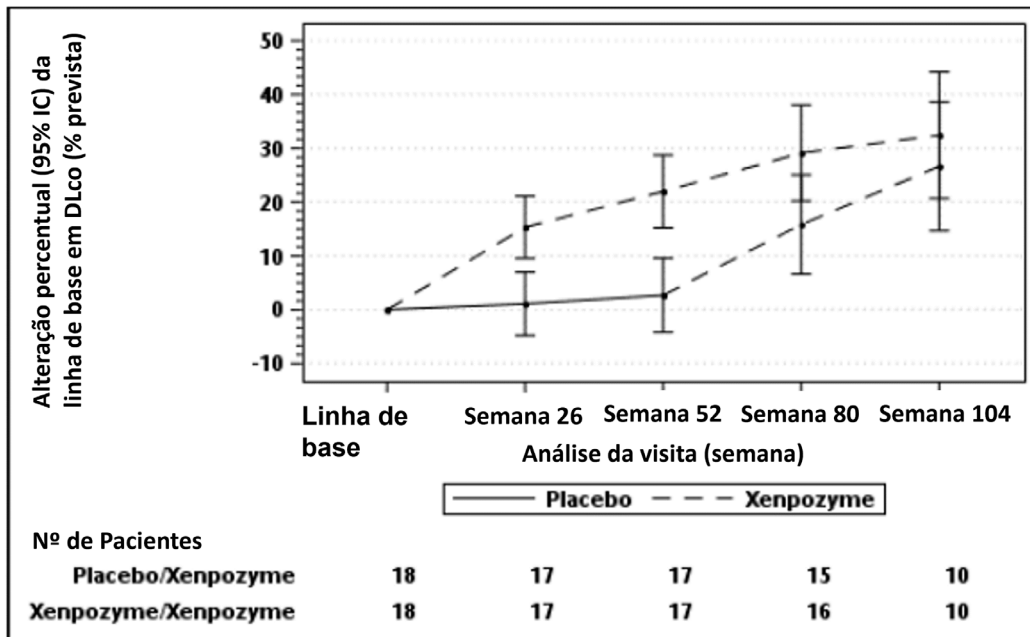
Tabela 1: Valores médios (SD) para os desfechos de eficácia no momento basal e alteração percentual da média LS (SE) do momento basal para a semana 52.

	Placebo (n=18)	XENPOZYME (n=18)	Diferença [IC 95%]	Valor de p*
Desfechos Primários				
Média da % prevista de DLco no momento basal	48,45 (10,77)	49,44 (10,99)	NA	NA
Alteração percentual em % prevista de DLco do momento basal para a semana 52	2,96 (3,38)	21,97 (3,34)	19,01 (4,76) [9,32, 28,70]	0,0004
Média do volume do baço (MN) no momento basal	11,21 (3,84)	11,70 (4,92)	NA	NA
Alteração percentual no volume do baço do momento basal para a semana 52	0,48 (2,50)	-39,45 (2,43)	-39,93 (3,50) [-47,05, -32,80]	<0,0001
Desfechos Secundários				
Média do volume do fígado (MN) no momento basal	1,62 (0,50)	1,44 (0,32)	NA	NA
Alteração percentual no volume do fígado do momento basal para a semana 52	-1,47 (2,54)	-28,06 (2,49)	-26,60 (3,59) [-33,91, -19,28]	<0,0001
Média da contagem de plaquetas ($10^9/L$) no momento basal	115,58 (36,27)	107,18 (26,93)	NA	NA
Alteração percentual da contagem de plaquetas do momento basal para a semana 52	2,49 (4,19)	16,82 (3,96)	+14,33 (5,78) [2,56, 26,10]	0,0185

*estatisticamente significativo após ajuste de multiplicidade

SD = desvio padrão, LS = mínimos quadrados, SE = erro padrão, MN = múltiplos do normal, IC = intervalo de confiança

Figura 1: Gráfico da média LS (IC 95%) da alteração percentual em DLco (% prevista) do momento basal para a Semana 104 - população mITT (intenção de tratamento modificada)

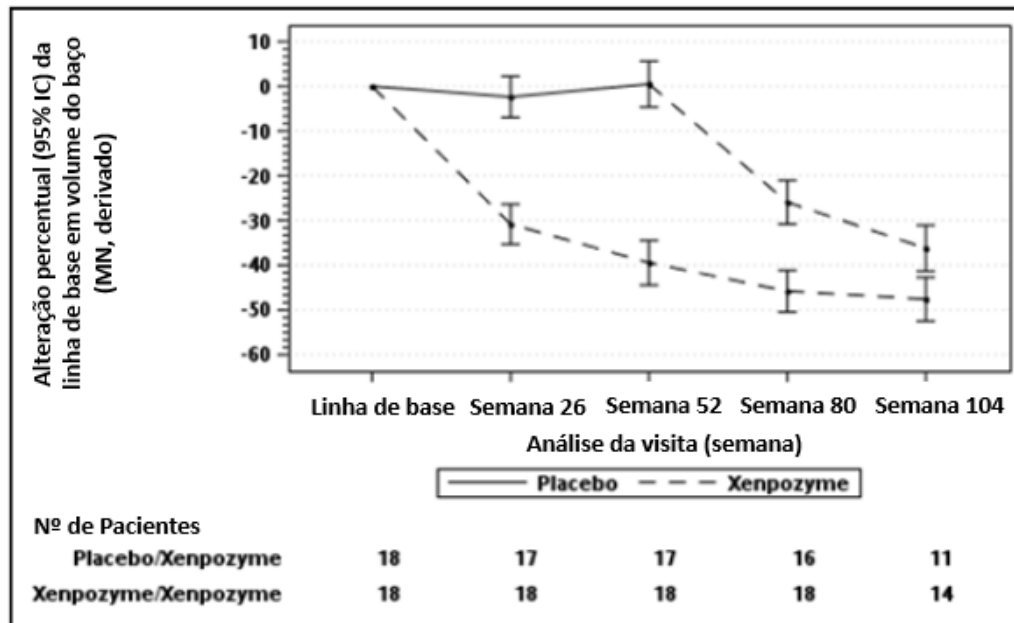


As barras verticais representam o IC 95% para a média LS.

A média LS e IC 95% são baseados em um modelo misto para abordagem de medidas repetidas, usando dados até a Semana 104.

Os pacientes do grupo placebo/ XENPOZYME receberam placebo até a semana 52 e mudaram para XENPOZYME depois disso.

Figura 2: Gráfico da média LS (IC 95%) da alteração percentual no volume do baço (MN) do momento basal para a semana 104 - população mITT (intenção de tratamento modificada)



As barras verticais representam o IC 95% para a média LS.

A média LS e IC 95% são baseados em um modelo misto para abordagem de medidas repetidas, usando dados até a Semana 104.

Os pacientes do grupo placebo/XENPOZYME receberam placebo até a semana 52 e mudaram para XENPOZYME depois disso.

Dezessete dos 18 pacientes que receberam previamente placebo e 18 dos 18 pacientes previamente tratados com XENPOZYME durante 52 semanas (PAP) iniciaram ou continuaram o tratamento com XENPOZYME, respectivamente, por até 4 anos. Na semana 104, os pacientes inicialmente randomizados para placebo receberam XENPOZYME por 52 semanas e demonstraram as seguintes mudanças nos parâmetros clínicos a partir do momento basal (antes da primeira administração de XENPOZYME): o aumento percentual médio (SE) do DLco previsto foi de 28,04% (6,16) (ver Figura 1); a redução percentual média (SE) no volume do baço (MN) foi de 35,93% (2,99) (ver Figura 2); a redução percentual média (SE) no volume hepático (MN) foi de 30,66 (2,45), o aumento percentual médio (SE) na contagem de plaquetas foi de 21,73 (6,43).

Os pacientes do grupo anterior XENPOZYME demonstraram uma melhoria sustentada do momento basal para a semana 104 nos seguintes parâmetros: aumento percentual médio (SE) na % prevista DLco foi de 28,49 (6,16) (ver Figura 1); redução percentual média (SE) no volume do baço (MN) foi de 46,95 (2,65) (ver Figura 2); redução percentual média (SE) no volume do fígado (MN) foi de 33,42 (2,16); aumento percentual médio (SE) na contagem de plaquetas foi de 24,94 (6,91).

Estudo clínico em pacientes pediátricos

O estudo ASCEND-Peds (Estudo clínico fase 1/2) é um estudo multicêntrico, aberto, de dose repetida para avaliar a segurança e tolerabilidade do XENPOZYME administrado durante 64 semanas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade com ASMD (diagnóstico clínico consistente com ASMD tipo B e A/B). Além disso, os desfechos de eficácia exploratórios relacionados à visceromegalia, funções pulmonares e hepáticas, e crescimento linear foram avaliados na semana 52.

Pacientes com anormalidades neurológicas agudas ou rapidamente progressivas, em condição clínica grave, incluindo malignidade, doença cardíaca significativa, uso de suporte ventilatório invasivo, hepatite B ou C ativa, pacientes com contagem média de plaquetas $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) >250 UI/L ou bilirrubina total $>1,5$ mg/dL, ou uma razão internacional normalizada (INR) $>1,5$ e pacientes que são homocigotos para as mutações do gene SMPD1 p.Arg498Leu, p.Leu304Pro ou p.Phe333SerfsTer52 ou qualquer combinação dessas 3 mutações foram excluídos.

Não há dados de eficácia e segurança da utilização de Xenpozyme em pacientes pediátricos com ASMD tipo A.

Os pacientes foram distribuídos em todas as idades de 1,5 a 17,5 anos em geral, com ambos os sexos representados em cada coorte de idade e igualmente representados no grupo geral (total de 10 homens e 10 mulheres). Os pacientes foram diagnosticados por volta dos 2 anos de idade (mediana), com os sintomas aparecendo por volta de 1 ano de idade (mediana). No início da doença, 18 pacientes (90,0%) apresentavam hepatomegalia e/ou esplenomegalia e 7 pacientes (35,0%) apresentavam doença respiratória. Doze pacientes (60,0%) tiveram esplenomegalia grave (>15 MN) no momento basal, e 1 paciente (11,0%) teve um valor percentual de DLco previsto severamente reduzido ($<40,0\%$) entre aqueles que puderam realizar o teste.

Um total de 20 pacientes (4 adolescentes de 12 a 18 anos, 9 crianças de 6 a 12 anos e 7 bebês/crianças <6 anos) foram titulados com XENPOZYME através de um esquema de escalonamento de dose de 0,03 mg/kg para uma dose alvo de 3 mg/kg (ver Tabela 6 para informação sobre escalonamento de dose). O tratamento foi administrado como uma infusão intravenosa uma vez a cada 2 semanas por até 64 semanas.

Os pacientes incluídos no estudo tinham um volume de baço ≥ 5 MN medido por ressonância magnética. Os pacientes foram distribuídos por todos os grupos etários de 1,5 a 17,5 anos de idade, com ambos os sexos igualmente representados.

A avaliação exploratória de eficácia de XENPOZYME indica que houve melhorias na alteração percentual média em % prevista dos volumes de DLco, baço e fígado, contagem de plaquetas e progressão linear do crescimento (medida pelas pontuações Z de Altura) na semana 52 em comparação com o momento basal (ver Tabela 2).

Tabela 2: Média LS da alteração percentual (SE) ou variação (SD) do momento basal para a semana 52

	Valor do momento basal (n=20)	Semana 52 (n=20)
Média da % prevista de DLco (SD)^b	54,79 (14,23)	71,66 (14,80)
Alteração percentual em % prevista DLco^b		32,94 (8,27)
95% IC		13,37; 52,50
Valor de p^a		0,0053
Volume médio do baço (MN) (SD)^c	18,98 (8,77)	9,27 (3,89)
Alteração percentual no volume do baço (em MN)^c		-49,21 (1,99)
95% IC		-53,39; -45,04
Valor de p^a		<0,0001
Volume médio do fígado (MN) (SD)^c	2,65 (0,74)	1,53 (0,32)
Alteração percentual no volume do fígado (em MN)^c		-40,56 (1,67)
95% IC		-44,07; -37,05
Valor de p^a		<0,0001
Média da contagem de plaquetas (10⁹/L) (SD)^c	137,74 (62,32)	173,61 (60,46)
Alteração percentual da contagem de plaquetas^c		34,03 (7,63)
95% IC		17,94; 50,13
Valor de p^a		0,0003
Altura média no escore Z (SD)^c	-2,14 (0,84)	-1,64 (0,78)
Alteração no escore Z de altura^c		0,56 (0,385)
95% IC		(0,377; 0,733)
Valor de p^a		<0,0001

^a Valor nominal de p

^bDLco foi avaliado em 9 pacientes pediátricos com idade \geq 5 anos, que foram capazes de realizar o teste

^cAll age cohorts

Os efeitos de XENPOZYME nos volumes do baço e do fígado, e o escore Z de altura foram semelhantes em todas as coortes de idade pediátrica incluídas no estudo.

Embora diferentes desenhos de estudos tenham sido empregados, os resultados da eficácia em populações adultas e pediátricas foram consistentes.

Olipudase alfa foi geralmente bem tolerada em todas as faixas etárias. A maioria dos TEAEs foram leves ou moderados. Cinco pacientes tiveram um total de 12 TEAEs graves, incluindo 3 pacientes que tiveram 5 TEAEs graves potencialmente relacionados (2 eventos de aumento de ALT em 1 paciente; urticária difusa e erupção cutânea difusa em 1 paciente e reação anafilática em 1 paciente). Nenhum paciente descontinuou permanentemente o tratamento devido a TEAEs ou se retirou do estudo, e nenhum paciente morreu. Todos os pacientes foram escalados para a dose alvo de 3,0 mg/kg.

Entre os 11 pacientes (55,0%) que apresentaram RIs especificadas pelo protocolo (6 pacientes na coorte infantil e 5 pacientes na coorte infantil/infantil), 2 pacientes (na coorte infantil/infantil) apresentaram RIs graves.

Um total de 7 pacientes (35,0%) apresentou aumento transitório de transaminases durante a fase de escalonamento de dose e isso levou à repetição ou diminuição de uma dose. Além disso, 16 dos 16 pacientes com ALT basal elevada apresentaram ALT dentro da faixa normal e 16 dos 17 pacientes com AST basal elevada apresentaram AST dentro da faixa normal ao longo de 52 semanas de tratamento com alfaolipudase.

Todos os casos de reduções de dose relacionadas ao medicamento ocorreram durante a fase de escalonamento de dose, exceto 1 caso em um paciente que teve uma reação de hipersensibilidade seguida por consecutivas doses perdidas não relacionadas.

Outras medidas laboratoriais, sinais vitais e ECGs não levantaram nenhuma preocupação de segurança.

Estudo de extensão em pacientes adultos e pediátricos

Os pacientes que participaram do estudo DFI13412 (estudo de dose ascendente aberto em pacientes adultos ASMD) ou estudos DFI13803/ASCEND-Peds continuaram o tratamento em um estudo de extensão aberto (LTS13632). Cinco pacientes adultos do estudo DFI13412 e 20 pacientes pediátricos do estudo DFI13803/ASCEND-Peds receberam XENPOZYME a 3 mg/kg uma vez a cada 2 semanas por infusão intravenosa por até 7 anos e 5 anos em pacientes adultos e pediátricos, respectivamente.

Melhorias sustentadas na % prevista de DLco, volume do baço e fígado e contagem de plaquetas, em comparação ao momento basal, foram observadas em pacientes adultos e pediátricos durante o curso do estudo. Além disso, pacientes pediátricos (todas as coortes de idade) apresentaram uma melhora contínua no escore Z de Altura e uma melhora na idade óssea (por raio-X manual) no mês 48, indicando que a idade óssea estava se aproximando da idade cronológica.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD) é um distúrbio de armazenamento lisossomal raro e potencialmente fatal. Pacientes com ASMD têm prejuízo variável no metabolismo da esfingomielina devido a variantes patogênicas no SMPD1, o gene que codifica a esfingomielinase ácida (ASM) que resulta na expressão de ASM defeituosa com atividade reduzida. Como a ASM catalisa a hidrólise da esfingomielina em ceramida e fosfocolina, a redução da atividade da ASM resulta no acúmulo progressivo de esfingomielina lisossomal principalmente dentro das células da linhagem de monócitos/macrófagos que residem em tecidos reticuloendoteliais, ou seja, no baço, fígado, pulmão, medula óssea, e linfonodos. Com a doença grave, os neurônios também podem ser afetados. O espectro fenotípico varia desde a forma neurovisceral infantil grave (ASMD tipo A) para a forma visceral crônica (ASMD tipo B), com uma apresentação fenotípica neurovisceral intermediária ou crônica também sendo descrita (ASMD tipo A/B). A alfaolipudase é uma esfingomielinase ácida humana recombinante expressa em células de ovário de hamster chinês, desenvolvida como uma terapia de reposição enzimática para o tratamento de manifestações não relacionadas ao SNC. Não se espera que XENPOZYME atravesse a barreira hematoencefálica ou que apresente atividade em relação às manifestações da doença no SNC.

Propriedades farmacodinâmicas

A ceramida é um catabólito direto do metabolismo da esfingomielina mediado pela alfaolipudase e a liso-esfingomielina é a forma desacetilada da esfingomielina (SM); ambos os parâmetros são usados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos do XENPOZYME.

Após a administração repetida de XENPOZYME em pacientes adultos e pediátricos, os níveis plasmáticos de ceramida mostraram um aumento transitório após cada dose (pós-infusão), com uma diminuição gradual nos níveis plasmáticos durante o período de tratamento. No estudo DFI12712/ASCEND, a alteração percentual da média dos mínimos quadrados (LS) desde o início até a semana 52 (erro padrão, SE) no nível de ceramida plasmática pré-infusão foi de -36,4% (5,3) no grupo em tratamento com XENPOZYME em comparação com -0,2% (5,6) no grupo placebo. Em pacientes pediátricos, a média LS do nível de ceramida plasmática pré-infusão foi reduzido em 57% (SE: 5,1) em comparação com o momento basal após 52 semanas de tratamento.

A liso-esfingomielina é substancialmente elevada no plasma de pacientes adultos e pediátricos com ASMD. Após a administração repetida de XENPOZYME, os níveis de liso-esfingomielina plasmática diminuíram significativamente, refletindo a redução do conteúdo de esfingomielina no tecido. No estudo DFI12712/ASCEND, a alteração percentual média LS do momento basal para a Semana 52 (SE) do nível

da liso-esfingomielina plasmática pré-infusão foi de -77,7% (3,9) no grupo em tratamento com XENPOZYME em comparação com -5% (4,2) no grupo placebo. Em pacientes pediátricos, a média LS do nível de liso-esfingomielina plasmática pré-infusão foi reduzido em 87,2% (SE: 1,3) em comparação com o momento basal após 52 semanas de tratamento.

Em pacientes adultos, o conteúdo de esfingomielina do fígado, conforme avaliado pela histopatologia, diminuiu 92% (SE: 8,1) do momento basal para a semana 52 no grupo em tratamento com XENPOZYME (comparado com +10,3% (SE: 7,8) no grupo placebo).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de alfaolipudase foi avaliada em 49 pacientes adultos com ASMD de todos os estudos clínicos, recebendo uma ou várias administrações.

A alfaolipudase exibiu farmacocinética linear na faixa de doses de 0,03 a 3 mg/kg. Seguindo um esquema de escalonamento de dose de 0,1 mg/kg para a dose de manutenção de 3 mg/kg administrada uma vez a cada 2 semanas, houve um acúmulo mínimo nos níveis plasmáticos de alfaolipudase. Na dose de 3 mg/kg administrada uma vez a cada 2 semanas, a média (coeficiente de variação percentual, CV%) de concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva de tempo-concentração ao longo de um intervalo de dosagem (AUC_{0-τ}) no estado estacionário foram de 30,2 µg/mL (17%) e 607 µg.h/mL (20%), respectivamente.

Absorção

Não há absorção uma vez que XENPOZYME é administrado por via intravenosa.

Distribuição

A média estimada (CV%) do volume de distribuição de alfaolipudase é de 13,1 L (18%).

Metabolismo

A alfaolipudase é uma enzima recombinante humana e espera-se que seja eliminada através da degradação proteolítica em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

A média (CV%) de depuração de alfaolipudase é de 0,331 L/h (22%). A meia-vida terminal média (t_{1/2}) variou de 31,9 a 37,6 horas.

Populações especiais

Gênero

Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de alfaolipudase com base no sexo.

Raça

Existe informação limitada da farmacocinética de alfaolipudase em grupos étnicos não caucasianos.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Existe informação limitada sobre farmacocinética de alfaolipudase em pacientes idosos (apenas 2 pacientes entre 65 e 75 anos de idade incluídos em estudos clínicos com XENPOZYME).

Pacientes pediátricos

A PK de alfaolipudase foi avaliada em 20 pacientes pediátricos, incluindo 4 pacientes adolescentes, 9 pacientes crianças e 7 pacientes crianças/recém-nascidos (Tabela 3). As exposições de alfaolipudase foram menores em pacientes pediátricos do que em pacientes adultos. Estas diferenças não foram consideradas como clinicamente relevantes.

Tabela 3 - Média (CV%) dos parâmetros PK de alfaolipudase seguidos da administração de 3 mg/kg a cada 2 semanas em adolescentes, crianças e crianças/recém-nascidos com ASMD

Grupo de idade	Idade (ano)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg.h/mL)
Adolescente (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)

Criança (n=9)	6, < 12	24 (10)	450 (15)
Criança/Recém-nascido (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

As estatísticas descritivas representam as estimativas post hoc da exposição em estado estacionário usando a análise farmacocinética da população.

AUC_{0-t}: área sob a concentração plasmática versus curva de tempo ao longo de um intervalo de dosagem; C_{max}: concentração plasmática máxima; n: número total de pacientes.

Deficiência Hepática

A alfaolipudase é uma proteína recombinante e espera-se que seja eliminada por degradação proteolítica. Portanto, não se espera que o comprometimento da função hepática afete a farmacocinética de alfaolipudase.

Deficiência Renal

Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de alfaolipudase em pacientes com comprometimento renal leve. O impacto da insuficiência renal moderada a grave na farmacocinética de alfaolipudase não é conhecido. Não se espera que alfaolipudase seja eliminada por excreção renal. Portanto, não se espera que a insuficiência renal afete a farmacocinética de alfaolipudase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

XENPOZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfaolipudase ou a qualquer um dos componentes do medicamento quando a dessensibilização sob medida não foi bem-sucedida (ver seção 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações associadas à infusão (RIs)

Em estudos clínicos, as RIs ocorreram em aproximadamente 58% dos pacientes tratados com XENPOZYME. Estas RIs incluem reações de hipersensibilidade e reações de fase aguda (ver seção 9. Reações Adversas). As RIs mais frequentes foram dor de cabeça, urticária, pirexia, náusea e vômito (ver seção 9. Reações Adversas). As RIs normalmente ocorreram entre o momento da infusão e até 24 horas após a conclusão da infusão.

- Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas em pacientes tratados com XENPOZYME (ver seção 9. Reações Adversas). Em estudos clínicos, as reações de hipersensibilidade ocorreram em 7 (17,5%) pacientes adultos e 9 (45%) pacientes pediátricos, incluindo um paciente pediátrico com anafilaxia. Independente do programa de estudo clínico, um paciente de 16 meses de idade com ASMD tipo A tratado com XENPOZYME teve 2 reações anafiláticas. Em ambos os pacientes com anafilaxia, foram detectados anticorpos anti-alfaolipudase IgE (ver seção 9. Reações Adversas).

Reações de hipersensibilidade leve a moderada relatadas em mais de um paciente adulto, incluíram urticária, eritema e prurido (ver seção 9. Reações Adversas). Em pacientes pediátricos, as reações de hipersensibilidade leve a moderada relatadas em mais de um paciente incluíram urticária, eritema e erupção cutânea (ver seção 9. Reações Adversas).

- Manejo

Observe atentamente os pacientes durante e por um período de tempo apropriado após a infusão, com base na avaliação clínica. Informar os pacientes sobre os potenciais sintomas de hipersensibilidade/anafilaxia e instruí-los a procurar cuidados médicos imediatos caso os sintomas ocorram. O manejo das RIs deve ser

baseado na gravidade dos sinais e sintomas e pode incluir a interrupção temporária da infusão, a redução da taxa de infusão e/ou tratamento médico apropriado.

Se ocorrer hipersensibilidade grave ou anafilaxia, XENPOZYME deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado o tratamento médico apropriado. O paciente que apresentou anafilaxia no estudo clínico foi submetido a um regime de dessensibilização individualizado que permitiu ao paciente retomar o tratamento com XENPOZYME. Os riscos e benefícios da readministração de XENPOZYME após anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave devem ser considerados. Ao se considerar a readministração de XENPOZYME após anafilaxia, o médico deve contatar o Serviço de atendimento ao consumidor através do 0800-703-0014 para aconselhamento. Nestes pacientes, deve-se ter extremo cuidado, com medidas apropriadas de reanimação disponíveis no momento da readministração.

Os médicos podem considerar testar anticorpos anti-alfaolipudase IgE em pacientes que tenham sofrido reações de hipersensibilidade graves (ver seção 9. Reações Adversas). Contatar o Serviço de atendimento ao consumidor através do 0800-703-0014 para informação sobre o teste.

Se ocorrerem RIs leves ou moderadas, a taxa de infusão pode ser diminuída ou parada temporariamente, a duração de cada etapa de uma infusão individual pode ser aumentada, e/ou a dose de XENPOZYME diminuída. Se um paciente necessitar de uma redução de dose, o reescalonamento deve seguir o escalonamento de dose descrito na Tabela 5 e Tabela 6 para pacientes adultos e pediátricos, respectivamente (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).

Os pacientes não foram rotineiramente pré-medicados antes da infusão de XENPOZYME nos estudos clínicos. Medicamentos (por exemplo, anti-histamínicos, antipiréticos, glicocorticoides) foram usados antes ou depois das infusões em alguns pacientes. No entanto, a eficácia destes tratamentos em melhorar as reações de hipersensibilidade recorrente leve-moderada não foi estabelecida.

Elevação transitória de transaminases

Em estudos clínicos, elevações transitórias de transaminase (ALT ou AST) dentro de 24 a 48 horas após infusões foram relatadas em 4 pacientes adultos e 7 pediátricos durante a fase de escalonamento de dose com XENPOZYME (ver seção 9. Reações Adversas). No momento da próxima infusão programada, esses níveis elevados de transaminase geralmente retornavam aos níveis observados antes da infusão de XENPOZYME.

Após 52 semanas de tratamento, a maioria dos pacientes com níveis elevados de transaminase no momento basal tinham valores dentro da faixa normal (ver seção 9. Reações Adversas).

Os níveis de transaminases (ALT e AST) devem ser obtidos dentro de 1 mês antes do início do tratamento (ver seção 8. Posologia e Modo de usar). Durante o escalonamento da dose ou ao retomar o tratamento após as doses perdidas, os níveis de transaminases devem ser obtidos dentro de 72 horas antes da próxima infusão programada (ver seção 8. Posologia e Modo de usar). Se o momento basal ou o nível de transaminase pré-infusão for >2 vezes o limite superior da normalidade (ULN) durante o aumento da dose, então níveis adicionais de transaminase devem ser obtidos dentro de 72 horas após o final da infusão. Se os níveis de transaminase forem elevados acima do momento basal e >2 vezes da ULN, a dose XENPOZYME pode ser ajustada (dose anterior repetida ou reduzida) ou o tratamento pode ser temporariamente suspenso, com base na avaliação clínica.

Ao atingir a dose de manutenção recomendada, os testes de transaminase podem ser realizados como parte do gerenciamento clínico de rotina da ASMD.

Gravidez

Mulheres com potencial para engravidar:

Recomenda-se a realização de um teste de gravidez antes do início do tratamento com XENPOZYME.

Mulheres com potencial para engravidar são aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 14 dias após a última dose se XENPOZYME for descontinuado.

Não há dados disponíveis sobre uso de XENPOZYME em mulheres grávidas. Estudos em animais tem mostrado toxicidade no desenvolvimento (ver seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento). XENPOZYME não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que

não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que os benefícios potenciais para a mãe superem os riscos potenciais, incluindo aqueles para o feto.

Categoria de risco de gravidez: C

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de XENPOZYME no leite humano, efeitos na produção de leite ou no lactante amamentado. A alfaolipudase foi detectada no leite de camundongos lactantes (ver seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento). Quando o fármaco está presente no leite animal, pode estar presente no leite humano. Não é possível tirar conclusões se XENPOZYME é ou não seguro para utilização durante o aleitamento materno. XENPOZYME não deve ser utilizado durante a amamentação a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais, incluindo aqueles para a criança amamentada.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis para humanos para determinar os potenciais efeitos de XENPOZYME na fertilidade de homens e mulheres. Os dados dos animais não mostraram qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina em camundongos (ver seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Como foi relatado hipotensão em estudos clínicos, XENPOZYME pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e operar máquina (ver seção 9. Reações Adversas).

Abuso e dependência

XENPOZYME não atravessa a barreira hematoencefálica em modelos animais; portanto, não é previsto efeito de abuso ou dependência.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Dados de segurança não clínica

Toxicidade de dose única

Em camundongos, ratos, cães e macacos, uma única administração IV de alfaolipudase foi bem tolerada até 12, 30, 30, e 30 mg/kg (doses mais altas testadas em cada estudo), respectivamente. Em camundongos com inativação da esfingomielinase ácida (“acid sphingomyelinase knockout” - ASMKO), um modelo para a doença ASMD, doses únicas de alfaolipudase resultaram em mortalidade nas doses ≥ 10 mg/kg administrado como injeção IV em *bolus*.

Algumas manifestações (letargia, frieza ao toque e relutância em se mover), combinadas com hemorragia adrenal, sugerem que choque hipotensivo pode ter sido a causa de morte. Estes achados foram acompanhados por elevações de ceramida, esfingosina e esfingosina 1-fosfato no soro, catabólitos de esfingomielina acumulada, bem como por elevações nas concentrações séricas de mediadores inflamatórios, tais como citocinas e proteínas de fase aguda.

Foram observados achados microscópicos relacionados à dosagem que consistem em áreas focais de necrose e apoptose no fígado e glândulas supra-renais, e hemorragia nas glândulas supra-renais.

A falta de achados adversos em camundongos BALB/c, C57BL/6, ratos, cães e macacos em doses comparáveis de alfaolipudase sugere que a toxicidade relacionada com a dose observada em camundongos ASMKO pode ser devida à taxa e quantidade de degradação do substrato.

Toxicidade por dose repetida

Estudos de toxicologia por dose repetida foram realizados em camundongos ASMKO, ratos Sprague-Dawley e macacos Cynomolgus.

Embora a mortalidade tenha sido observada em camundongos ASMKO após uma dose única ≥ 10 mg/kg administrada como injeção IV em *bolus* (ver seção 5. Advertências e Precauções - Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento), estudos de dose repetida em camundongos ASMKO mostram que a administração de alfaolipudase através de um esquema de escalonamento de dose, 3 mg/kg administrada IV a cada dois dias, seguido por uma dose IV única de 20 mg/kg 3 dias depois, não resultou em mortalidade relacionada ao composto e reduziu a gravidade de outros achados de toxicidade. Quando a alfaolipudase foi administrada a cada 2 semanas, o nível sem efeito adverso observável (NOAEL) em camundongos ASMKO foi de 3 mg/kg; entretanto, quando um esquema de escalonamento de dose de alfaolipudase foi empregado antes de cada dose de 2 semanas, o NOAEL para alfaolipudase foi ≥ 30 mg/kg.

A administração bissemanal IV de alfaolipudase a ratos Sprague Dawley (injeção em *bolus*) e macacos Cynomolgus (infusão de 30 minutos) por 26 semanas não resultou em efeitos adversos relacionados ao composto em doses de até 30 mg/kg/administração. O NOAEL foi considerado como sendo 30 mg/kg/administração, correspondendo a exposições de 2,3 a 3,9 vezes as dos pacientes em dose terapêutica. A avaliação da tolerabilidade local foi incorporada ao estudo de toxicologia por dose repetida em macacos Cynomolgus através da avaliação macroscópica e microscópica dos locais de infusão IV. Não foram observadas descobertas relacionadas com a administração de alfaolipudase.

Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar a genotoxicidade e carcinogenicidade da alfaolipudase.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Um estudo combinado de fertilidade masculina e feminina realizado em camundongos CD-1 nas doses de 0, 3,16, 10 e 30 mg/kg através da administração IV em *bolus* não mostrou efeitos no acasalamento e fertilidade dos ratos machos e fêmeas ou nos parâmetros de gestação precoce dos camundongos fêmeas. A mortalidade que ocorreu em todos os grupos de alfaolipudase foi considerada devido à hipersensibilidade da administração de alfaolipudase. Os NOAELs reprodutivos de machos e fêmeas foram de 30 mg/kg/dose.

A administração IV de alfaolipudase a camundongos CD-1 grávidas uma vez ao dia, desde os dias de gestação (GD) 6 a 15 em doses de 3, 10 ou 30 mg/kg/dia, resultou em efeitos maternos limitados a um aumento da incidência de diminuição da atividade em ≥ 3 mg/kg/dia. Exencefalia foi observada em 1 ninhada em cada um dos grupos de dose de 10 e 30 mg/kg (2 e 3 fetos, respectivamente). A incidência foi ligeiramente maior do que os dados históricos de controle. O aumento da incidência de exencefalia foi observado em camundongos prenhes em níveis de exposição inferiores à exposição humana na dose terapêutica de manutenção recomendada e frequência. Com base nesses dados, o NOAEL de desenvolvimento para alfaolipudase é de 3 mg/kg/dia (AUC_{0-24} 83,1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) correspondendo a 0,14 vezes a exposição na dose terapêutica. A relevância dessa observação para humanos é desconhecida.

A infusão IV (10 minutos) de alfaolipudase em coelhas NZW grávidas uma vez por dia do GD 6 a 19 em doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/dia não resultou em efeito adverso materno relacionado à alfaolipudase em qualquer dose. Não houve efeitos de alfaolipudase relacionados à sobrevivência embrionária ou ao peso do corpo fetal, e não houve anormalidades fetais externas, viscerais ou esqueléticas relacionadas a qualquer dose. Portanto, o NOAEL de desenvolvimento foi de 30 mg/kg/dia (AUC_{0-24} de 6350 $\cdot\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$) correspondendo a 10,5 vezes a exposição na dose terapêutica.

Em um estudo de toxicidade pré e pós-natal, a administração IV de alfaolipudase a camundongos CD-1 grávidas nas doses de 0, 3,16, 10 ou 30 mg/kg uma vez a cada dois dias desde GD6 até o pós-parto Dia 19 ou 20 não produziu qualquer efeito sobre a função reprodutiva materna (F1). Não houve mortalidade relacionada com a alfaolipudase. Com base na hora do óbito após a administração da dose, e em conjunto

com observações clínicas adversas, a mortalidade observada foi considerada devido à hipersensibilidade da administração de alfaolipudase.

Não houve diferenças toxicologicamente significativas em quaisquer parâmetros de desenvolvimento e reprodução avaliados na geração F1 de descendentes machos e fêmeas. O NOAEL materno e o NOAEL para reprodução nas mães e para viabilidade e crescimento da descendência foram de 30 mg/kg/dose.

Em camundongos que receberam 3 mg/kg de alfaolipudase no dia 7 pós-parto, a alfaolipudase foi detectada no leite 2 dias após a administração.

Outros estudos de toxicidade

Farmacologia de Segurança

Em cães Beagle e macacos *Cynomolgus*, a administração IV única de alfaolipudase em doses de até 30 mg/kg não induziu efeitos adversos nas funções cardiovascular e respiratória.

Em camundongos ASMKO, uma redução dose-dependente da frequência cardíaca acompanhada por uma diminuição da atividade motora e seguida por um lento declínio na pressão arterial foi observada após uma única administração IV a 3, 10, e 20 mg/kg. Após 2 doses de alfaolipudase a 3 e 10 mg/kg para camundongos ASMKO, notou-se uma ligeira queda na frequência cardíaca após a segunda administração.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interações medicamentosas foi realizado com alfaolipudase. Como a alfaolipudase é uma proteína recombinante humana, não são esperadas interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

Inibidores funcionais da esfingomielinase ácida: com base em dados publicados *in silico* e *in vitro*, os antidepressivos tricíclicos e alguns medicamentos anfílicos catiônicos, incluindo os anti-histamínicos, podem diminuir a atividade da alfaolipudase. A relevância clínica desta inibição funcional não é conhecida. Esta interação teórica deve ser considerada quando XENPOZYME é prescrito concomitantemente com tratamento sistêmico crônico com inibidores funcionais da esfingomielinase ácida.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, XENPOZYME não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar XENPOZYME sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade: 60 meses a partir da data de fabricação.

A solução reconstituída e diluídas de XENPOZYME devem ser administradas imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas à temperatura entre 2°C e 8°C. Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 24 horas à temperatura entre 2°C e 8°C.

Não agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

XENPOZYME é um pó liofilizado estéril branco a quase branco. Após reconstituição, a solução é clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

XENPOZYME deve ser reconstituído, diluído e administrado sob a supervisão de um profissional de saúde. As infusões devem ser administradas de forma gradual, de preferência com uma bomba de infusão.

Reconstituição

O pó para solução para infusão deve ser reconstituído com água estéril para injetáveis, diluído com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e, em seguida, administrado por infusão intravenosa.

As etapas de reconstituição e diluição devem ser concluídas em condições assépticas. Os dispositivos filtrantes não devem ser usados em nenhum momento durante a preparação da solução de infusão. Evite a formação de espuma durante as etapas de reconstituição e diluição.

a) Determinar o número de frascos a reconstituir com base no peso individual do paciente e na dose prescrita.

Peso do paciente (kg) x dose (mg/kg) = dose do paciente (em mg). Dose do paciente (em mg) dividida por 20 mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos incluir uma fração, arredonde para o próximo número inteiro.

b) Retirar o número necessário de frascos da refrigeração e deixá-los atingir a temperatura ambiente por aproximadamente 20 a 30 minutos.

c) Reconstituir cada frasco injetando 5,1 ml de água estéril para injetáveis no frasco de 20 mg, utilizando uma técnica de adição lenta de gota-a-gota na parede interior do frasco.

d) Incline e gire cada frasco suavemente. Cada frasco produzirá uma solução límpida e incolor de 4,0 mg/mL.

e) Inspeccionar visualmente a solução reconstituída nos frascos para detecção de material particulado e descoloração. Solução de XENPOZYME deve ser clara e incolor. Não devem ser utilizados frascos com partículas opacas ou descoloração.

Diluição

f) Para volumes reais de infusão com base no peso corporal (ver Tabela 4):

- Preparar uma solução de infusão a 0,1 mg/mL adicionando 0,25 mL (1 mg) da solução reconstituída preparada na etapa c e 9,75 mL de cloreto de sódio a 0,9% para injeção em uma seringa de 10 mL vazia.

- Calcular o volume (mL) necessário para obter a dose (mg) do paciente.

Exemplo: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3,0 \text{ mL}$

- Transferir o volume necessário de 0,1 mg/mL de solução de infusão para uma seringa esterilizada vazia do tamanho apropriado mais próximo para conter o volume de infusão.

Para volumes fixos de infusão (ver Tabela 4 para o volume total de infusão recomendado com base na idade e/ou peso dos pacientes):

- Retirar o volume de solução reconstituída, correspondente à dose prescrita, do número adequado de frascos e diluir com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em uma seringa ou bolsa de infusão dependendo do volume de infusão (ver Tabela 4 para o volume de infusão total recomendado com base na idade e/ou peso do paciente).

Tabela 4: Volumes de Administração

	Pacientes pediátricos (<18anos)			Pacientes adultos (>18 anos)
	Peso corpóreo ≥ 3 kg e < 10 kg	Peso corpóreo ≥ 10 kg e < 20 kg	Peso corpóreo ≥ 20 kg	
Dose (mg/kg)	Volume total de infusão			
0,03	O volume real irá variar com base no peso corporal	O volume real irá variar com base no peso corporal	5 mL	NA
0,1	O volume real irá variar com base no peso corporal	5 mL	10 mL	20 mL
0,3	5 mL	10 mL	20 mL	100 mL
0,6	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL
1	20 mL	50 mL	100 mL	100 mL
2	50 mL	75 mL	200 mL	100 mL
3	50 mL	100 mL	250 mL	100 mL

- Instruções de diluição para um volume total entre 5 mL e 20 mL usando uma seringa:
 - Injete o volume requerido de solução reconstituída lentamente na parede da seringa vazia.
 - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para obter o volume total de infusão necessário (evite a formação de espuma dentro da seringa).

- Instruções de diluição para um volume total ≥ 50 mL usando uma bolsa de infusão:
 - Bolsa de infusão vazia:
 - Injete lentamente a solução reconstituída a partir da etapa c) na bolsa de infusão estéril de tamanho apropriado.
 - Adicione lentamente a quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para obter o volume total de infusão necessário (evite a formação de espuma dentro da bolsa de infusão).
 - Bolsa de infusão preenchida:
 - Retire da bolsa de infusão preenchida com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), o volume de solução salina normal para obter um volume final como especificado na Tabela 4.
 - Adicione lentamente o volume requerido da solução reconstituída da etapa c) na bolsa de infusão (evite a formação de espuma dentro da bolsa de infusão).

- g) Inverta suavemente a seringa ou o saco de infusão para misturar. Não agite. Como se trata de uma solução proteica, uma ligeira floculação (descrita como fibras finas translúcidas) ocorre ocasionalmente após a diluição. A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro em linha de baixa ligação proteica 0,2 µm durante a administração.
- h) Após a infusão estar completa, a linha de infusão deve ser enxaguada com solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) utilizando a mesma taxa de infusão que a utilizada para a última parte da infusão.
- i) Os frascos são apenas para dose única. Descarte qualquer solução não utilizada.

Posologia

Fase de escalonamento da dose

O metabolismo rápido da esfingomielina acumulada (SM) por XENPOZYME gera produtos de ruptura pró-inflamatórios, que podem induzir reações associadas à infusão e/ou elevações transitórias de enzimas hepáticas. Um esquema de aumento da dose pode minimizar o potencial para tais eventos adversos (ver seção 5. Advertências e Precauções - Toxicidade por dose repetida).

A dose inicial recomendada de alfaolipudase é de 0,1 mg/Kg para adultos (ver seção Doses perdidas para orientação adicional) e subsequentemente a dose deve ser aumentada progressivamente conforme a tolerância do paciente ao tratamento, de acordo com o escalonamento de dose apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Esquema de escalonamento de dose em adultos

Pacientes adultos (≥ 18 anos)	
Primeira dose (Dia 1/Semana 0)	0,1 mg/Kg
Segunda dose (Semana 2)	0,3 mg/Kg
Terceira dose (Semana 4)	0,3 mg/Kg
Quarta dose (Semana 6)	0,6 mg/Kg
Quinta dose (Semana 8)	0,6 mg/Kg
Sexta dose (Semana 10)	1 mg/Kg
Sétima dose (Semana 12)	2 mg/Kg
Oitava dose (Semana 14)	3 mg/Kg (dose de manutenção recomendada)

Obtenha os níveis de transaminase basal (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST]) dentro de 1 mês antes do início do tratamento. Obter os níveis de transaminase dentro de 72 horas anteriores à próxima dose durante qualquer fase de escalonamento da dose (ver seção 5. Advertências e Precauções para recomendações adicionais de monitoramento e ajuste da dose).

Fase de manutenção

A dose de manutenção recomendada de XENPOZYME é de 3 mg/kg a cada 2 semanas.

Pacientes com IMC>30

Em pacientes com índice de massa corporal (IMC)>30, o peso corporal usado para calcular a dose de XENPOZYME é estimado através do seguinte método (para fase de escalonamento e manutenção):

Peso corpóreo (kg) a ser usado para cálculo da dose = $30 \times (\text{altura atual em m})^2$

Exemplo:

Para um paciente com: peso corporal de 110 kg
altura de 1,70 m
O IMC é 38.

A dose a ser administrada será calculada utilizando um peso corporal de $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doses perdidas

Uma dose é considerada perdida quando não administrada dentro de 3 dias da data programada. Quando uma dose de XENPOZYME é perdida, administre a próxima dose como descrito abaixo o mais rápido possível. Depois disso, a administração deve ser agendada a cada 2 semanas a partir da data da última administração.

Durante a fase de escalonamento da dose:

- Se perder 1 infusão: administrar a última dose tolerada, antes de retomar o aumento da dose de acordo com o esquema em adultos (Tabela 5).
- Se perder 2 infusões consecutivas: administrar 1 dose abaixo da última dose tolerada (usando uma dose mínima de 0,3 mg/kg), antes de retomar o escalonamento da dose de acordo com a Tabela 5.
- Se perder 3 ou mais infusões consecutivas: retomar o escalonamento da dose de 0,3 mg/kg, de acordo com a Tabela 5.

Na próxima infusão programada após uma dose perdida, se a dose administrada for de 0,3 ou 0,6 mg/kg, essa dose deve ser administrada duas vezes de acordo com a Tabela 5.

Durante a fase de manutenção:

- Se perder 1 infusão de manutenção: administrar a mesma dose e ajustar de acordo com o esquema de tratamento.
- Se perder 2 infusões de manutenção consecutivas: administrar 1 dose abaixo da dose de manutenção (i.e. 2 mg/kg). Em seguida, para infusões subsequentes, administrar a dose de manutenção (3 mg/kg) a cada 2 semanas.
- Se perder 3 ou mais infusões consecutivas: retomar o escalonamento de dose em 0,3 mg/kg de acordo com a Tabela 5.

Populações Especiais

Pacientes pediátricos

A dose inicial recomendada de XENPOZYME é de 0,03 mg/Kg para pacientes pediátricos e subsequentemente a dose deve ser aumentada de acordo com o escalonamento de dose apresentado na Tabela 6:

Tabela 6: Esquema de escalonamento de dose em pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)	
Primeira dose (Dia 1/Semana 0)	0,03 mg/Kg
Segunda dose (Semana 2)	0,1 mg/Kg
Terceira dose (Semana 4)	0,3 mg/Kg
Quarta dose (Semana 6)	0,3 mg/Kg
Quinta dose (Semana 8)	0,6 mg/Kg
Sexta dose (Semana 10)	0,6 mg/Kg
Sétima dose (Semana 12)	1 mg/Kg
Oitava dose (Semana 14)	2 mg/Kg
Nona dose (Semana 16)	3 mg/Kg (dose de manutenção recomendada)

Para o monitoramento dos níveis de transaminase, ver seção posologia em adultos.

Fase de manutenção

A dose de manutenção recomendada de XENPOZYME é de 3 mg/kg a cada 2 semanas.

Pacientes com IMC>30

Em pacientes com índice de massa corporal (IMC)>30, o peso corporal usado para calcular a dose de XENPOZYME é estimado através do seguinte método (ver seção Fase de manutenção):

Peso corpóreo (kg) a ser usado para cálculo da dose = 30 x (altura atual em m)²

Para doses perdidas, consulte a seção Doses perdidas usando como referência o esquema de escalonamento de dose em pacientes pediátricos (Tabela 6).

Pacientes idosos

Os estudos clínicos incluíram 2 pacientes entre 65 e 75 anos de idade. Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com mais de 65 anos (ver seção 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática e renal

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal ou hepática (ver seção 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Administração

Administração de XENPOZYME deve ser supervisionada por um profissional de saúde experiente na administração de produtos biológicos e com acesso a apoio médico apropriado para gerir potenciais reações graves, tais como reações graves de hipersensibilidade sistêmica. O tratamento com XENPOZYME deve sempre ser iniciado por meio de escalonamento de dose, seguido por uma dose de manutenção. Para doses perdidas veja item Doses perdidas nesta seção.

Durante a fase de manutenção do tratamento, XENPOZYME pode ser administrado em casa por um profissional de saúde (ver Infusão domiciliar durante a fase de manutenção).

Para evitar erros de dosagem, incluindo superdosagem (ver seção 10. Superdosagem), todas as instruções para dosagem e administração (ver item Posologia) e para preparação e manuseio (ver item Reconstituição e Diluição) devem ser seguidas.

XENPOZYME é apenas para uso intravenoso. XENPOZYME deve ser administrada a cada 2 semanas por um profissional de saúde. As infusões devem ser administradas de forma gradual, de preferência com uma bomba de infusão.

Após reconstituição e diluição, a solução é administrada como uma infusão intravenosa. As taxas de infusão devem ser aumentadas gradualmente durante a infusão apenas na ausência de reações associadas à infusão (em caso de reações associadas à infusão, ver seção 5. Advertências e Precauções). A taxa de infusão e a duração da infusão (+/- 5 min) para cada etapa da infusão são detalhadas na Tabela 7 e Tabela 8:

Tabela 7: Taxas de infusão e duração da infusão em pacientes adultos

Dose (mg/kg)	Taxa de infusão				Duração aproximada da infusão
	Duração da infusão				
	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	
0,1	20 mL/h em 20 min	60 mL/h em 15 min	NA	NA	35 min
0,3 a 3	3,33 mL/h em 20 min	10 mL/h em 20 min	20 mL/h em 20 min	33,33 mL/h em 160 min	220 min

h: hora; min: minuto; NA: Não aplicável

Tabela 8: Taxas de infusão e duração da infusão em pacientes pediátricos

Dose (mg/kg)	Taxa de infusão	
	Duração da infusão	

	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Duração aproximada da infusão
0,03	0,1 mg/kg/h para duração da infusão	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h em 20 min	A partir de 0,3 mg/kg/h	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h em 20 min	0,3 mg/kg/h em 20 min	A partir de 0,6 mg/kg/h	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h em 20 min	0,3 mg/kg/h em 20 min	0,6 mg/kg/h em 20 min	A partir de 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NA: Não aplicável

Monitore os sinais e sintomas de RIs, como dor de cabeça, urticária, pirexia, náusea e vômito, e outros sinais ou sintomas de hipersensibilidade, durante a infusão. Diminua, pause ou interrompa a infusão, dependendo da gravidade dos sintomas, e inicie o tratamento médico adequado, conforme necessário (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Em caso de hipersensibilidade grave e/ou reação anafilática, interrompa imediatamente o tratamento com XENPOZYME (ver seção 5. Advertências e Precauções).

No final da infusão (quando a seringa ou a bolsa de infusão estiver vazia), a linha de infusão deve ser enxaguada com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) utilizando a mesma taxa de infusão que a utilizada para a última parte da infusão.

Infusão domiciliar durante a fase de manutenção

A infusão domiciliar sob a supervisão de um profissional de saúde pode ser considerada para pacientes em dose de manutenção e que estão tolerando bem suas infusões. A decisão de fazer com que os pacientes mudem para a infusão domiciliar deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico.

Suporte médico adequado, incluindo pessoal treinado em medidas de emergência, deve estar prontamente disponível quando XENPOZYME for administrado. Se ocorrerem reações anafiláticas ou outras reações agudas, interromper imediatamente a infusão, iniciar o tratamento médico apropriado e procurar a atenção de um médico (ver seção 5. Advertências e Precauções). Se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves, as infusões subsequentes só devem ocorrer em um ambiente em que estejam disponíveis medidas de reanimação. As doses e taxas de infusão devem permanecer constantes enquanto em casa, e não devem ser alteradas sem a supervisão do médico. Em caso de doses perdidas ou infusão atrasada, o médico deve ser contatado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) é usada, quando aplicável:

Muito comum $\geq 10\%$; Comum ≥ 1 e $< 10\%$; Incomum $\geq 0,1$ e $< 1\%$; Raro $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$; Muito raro $< 0,01\%$; Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

A análise de segurança combinada de 4 estudos clínicos (DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds, e LTS13632) incluiu um total de 60 pacientes (40 adultos e 20 pediátricos) tratados com XENPOZYME em doses de até 3 mg/kg a cada 2 semanas.

A porcentagem de pacientes com Eventos Adversos Emergentes ao Tratamento (TEAEs) importantes ou TEAEs requerendo hospitalização foi maior em pacientes pediátricos do que adultos (45,0% versus 32,5%), assim como TEAEs sérios relacionados (20,0% versus 2,5%) e TEAEs graves (35,0% versus 17,5%). Sete pacientes pediátricos (35,0%) tiveram uma redução da dose devido a um TEAE.

Um paciente adulto teve um evento de extrassístole no contexto de um histórico de cardiomiopatia. Em pacientes pediátricos, as reações adversas graves foram reação anafilática, urticária, erupção cutânea, hipersensibilidade e aumento do nível de alanina-aminotransferase. Nenhuma reação adversa levou à descontinuação permanente do tratamento.

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) mais frequentemente relatadas (ocorridas em $\geq 10\%$ dos pacientes XENPOZYME) foram dor de cabeça, piroxia, urticária, náusea, vômito, dor abdominal, mialgia, prurido e aumento da proteína C-reativa. As RAMs relatadas em pacientes tratados com XENPOZYME na análise de segurança combinada de estudos clínicos estão listadas na Tabela 9.

Tabela 9: Reações adversas aos medicamentos que ocorrem em pacientes tratados com XENPOZYME em análise de segurança combinada de estudos clínicos

Classe de Órgão do Sistema	Frequência					
	Adultos			Pediátricos		
	Muito comum	Comum	Incomum	Muito comum	Comum	Incomum
Desordens do sistema imunológico		Anafilaxia e hipersensibilidade*			Anafilaxia e hipersensibilidade	
Desordens do sistema nervoso	Dor de cabeça			Dor de cabeça		
Distúrbios oculares	Hiperemia ocular	Desconforto ocular	Prurido ocular		Prurido ocular	Hiperemia ocular, desconforto ocular
Desordens cardíacas		Palpitação, taquicardia				Taquicardia
Desordens vasculares		Rubor, hipotensão, rubor quente			Hipotensão	Rubor quente
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Dispneia, chiado, irritação na garganta, aperto na garganta	Edema da faringe, inchaço da faringe, irritação da laringe		Edema da faringe, inchaço da faringe	Aperto na garganta, chiado, irritação da laringe, dispneia, irritação da garganta
Desordens gastrointestinais	Náusea, dor abdominal	Dor abdominal superior, diarreia, desconforto abdominal,		Náusea, vômito	Dor abdominal, dor abdominal superior	Diarreia, desconforto abdominal, dor gastrointestinal

		vômito, dor gastrointestinal				
Desordens hepatobiliares		Dor hepática				
Desordens do tecido subcutâneo e da pele	Urticária, prurido	Angioedema, erupção cutânea, eritema, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, mácula, pápula, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa	Erupção no mesmo local, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea morbiliforme	Urticária	Eritema, prurido, erupção no mesmo local, erupção cutânea, erupção cutânea papular, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa, mácula, pápula	Angioedema, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea morbiliforme
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético	Mialgia, artralgia	Dor nas costas, dor nos ossos			Mialgia	Dor nos ossos, artralgia
Desordens gerais e condições no local de administração	Pirexia, fadiga	Calafrios, astenia, dor	Dor no local do cateter, reação relacionada ao local do cateter, prurido no local do cateter, inchaço no local do cateter	Pirexia	Dor no local do cateter, reação relacionada ao local do cateter, prurido no local do cateter, inchaço no local do cateter, astenia	Dor, calafrios, fadiga
Investigação		Aumento da proteína C-reativa, Proteína C-reativa anormal, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da temperatura corporal	Aumento da ferritina sérica	Aumento da proteína C-reativa	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da ferritina sérica, aumento da temperatura corporal	Proteína C-reativa anormal

*Baseado no Standard MedDRA Query (ao invés de Preferred Terms)

Reações associadas à infusão (RIs), incluindo reações de hipersensibilidade/anafilática

RIs foram relatadas em 22 de 40 (55%) pacientes adultos e 13 de 20 (65%) pediátricos. Os sintomas de RI relatados em pelo menos 3 pacientes adultos ($\geq 7,5\%$) foram dor de cabeça (22,5%), náusea (15%), urticária (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), pirexia (10%), prurido (7,5%), vômito (7,5%) e dor abdominal (7,5%). Os sintomas de RI relatados em pelo menos dois pacientes pediátricos ($\geq 10\%$) foram pirexia (40%), urticária (35%), vômitos (30%), dor de cabeça (20%), náusea (20%) e erupção cutânea (15%). As RIs normalmente ocorreram entre o momento da infusão e 24 horas após o término da infusão. A maioria das RIs foi avaliada como leve ou moderada.

As RIs relacionados à hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ocorreram em 16 (26,7%) pacientes, 7 (17,5%) adultos e 9 (45%) pediátricos em estudos clínicos. Os sintomas de RI mais frequentemente relatados de hipersensibilidade foram urticária (20%), prurido (6,7%), eritema (6,7%) e erupção cutânea (5%).

Em estudos clínicos, um paciente pediátrico sofreu uma reação anafilática grave. Além disso, independentemente do programa de estudo clínico, um paciente de 16 meses com ASMD tipo A tratado com XENPOZYME sofreu 2 reações anafiláticas. Anticorpos IgE anti-alfaolipudase foram detectados em ambos os pacientes pediátricos.

Em 2 pacientes adultos e 3 pediátricos, os sintomas dos RI foram associados a alterações nos parâmetros laboratoriais (por exemplo, proteína C-reativa, valor de ferritina) indicativos de reação de fase aguda, como relatado pelo investigador. Todos os eventos podem ser gerenciados como outras RIs.

Elevações de transaminase

Nos estudos clínicos, elevações transitórias de transaminase (ALT ou AST) dentro de 24 a 48 horas após a infusão ocorreram em alguns pacientes tratados com XENPOZYME durante a fase de escalonamento de dose. Essas elevações geralmente retornavam aos níveis anteriores da transaminase pré-infusão até a próxima infusão programada.

Em geral, após 52 semanas de tratamento com XENPOZYME, a ALT média diminuiu 45,9% e a AST média diminuiu 40,2%, em comparação com os níveis basais. Em pacientes adultos, todos os 16 pacientes com uma ALT basal elevada tinham uma ALT dentro da faixa normal e 10 dos 12 pacientes adultos com uma AST basal elevada tinham uma AST dentro da faixa normal.

Utilização a longo prazo

Em geral, o padrão de eventos adversos observados em pacientes adultos e pediátricos que participaram das respectivas fases de extensão do estudo clínico foi consistente com o observado durante os estudos precursores.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade para XENPOZYME.

A imunogenicidade foi avaliada em pacientes adultos de 3 estudos clínicos (DFI13412, DFI12712 / ASCEND e LTS13632) e em pacientes pediátricos de 2 estudos clínicos (DFI13803 / ASCEND-Peds e LTS13632).

Em pacientes adultos, 16 de 40 (40%) pacientes tratados com XENPOZYME desenvolveram anticorpos antidrogas (ADA) emergentes do tratamento. O tempo médio para a soroconversão da primeira infusão de XENPOZYME foi de aproximadamente 33 semanas. Todos os pacientes adultos, exceto dois (resposta intermediária com títulos de ADA de 800 e 3200) tiveram uma resposta de ADA baixa (≤ 400) com um título de IgG de pico mediano de 75. Quatro desses 16 pacientes adultos tinham anticorpos neutralizantes (NAb) que inibiram a atividade da alfaolipudase, mas apenas um paciente apresentou NAb em mais de um momento. Nenhum dos pacientes desenvolveu NAb que inibiu a captação celular de alfaolipudase.



Em pacientes pediátricos, 13 de 20 (65%) pacientes pediátricos tratados com XENPOZYME desenvolveram tratamento de emergência com ADA. O tempo médio para a soroconversão da primeira infusão de XENPOZYME foi de 10 semanas. A maioria (9 de 12) dos pacientes pediátricos com uma resposta induzida pelo tratamento teve uma resposta de ADA baixa com um título de pico de ADA mediano de 200 e 3 pacientes tiveram uma resposta intermediária com um título de pico de ADA variando entre 800 e 1600. Um paciente teve um tratamento que impulsionou a resposta de ADA. Cinco dos 13 pacientes pediátricos desenvolveram NAb que inibiu a atividade da olipudase alfa, mas apenas dois pacientes tiveram NAb em mais de um momento. Nenhum dos pacientes desenvolveu NAb que inibisse a captação celular de olipudase alfa. Um paciente pediátrico (18 meses) apresentou uma reação anafilática e desenvolveu ADA IgE e ADA IgG com um título de pico de 1600.

O teste de ADA IgE pode ser considerado para pacientes que sofreram uma reação de hipersensibilidade severa à alfaolipudase (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Nenhum efeito de ADA foi observado na farmacocinética e na eficácia do XENPOZYME em populações adultas e pediátricas. Houve uma porcentagem maior de pacientes com RI consequentes do tratamento (incluindo reações de hipersensibilidade) em pacientes que desenvolveram ADA consequentes do tratamento versus aqueles que não desenvolveram (75,9% versus 41,9%). As RI eram manejáveis e não resultaram na descontinuação do tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Um número limitado de caso de superdosagem de XENPOZYME foi relatado em pacientes pediátricos durante o aumento da dose. Alguns desses pacientes apresentaram eventos adversos graves dentro de 24 horas após o início do tratamento, incluindo morte. Os principais achados clínicos incluíram insuficiência respiratória, hipotensão, elevações acentuadas nos testes de função hepática e sangramento gastrointestinal.

Não há antídoto específico conhecido para superdosagem com XENPOZYME. Em caso de superdose, a infusão deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve ser monitorado de perto em ambiente hospitalar observando o desenvolvimento de reações adversas alérgicas, incluindo reações de fase aguda. Para o gerenciamento das reações adversas relacionadas ao XENPOZYME, ver seções 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0493

Farm. Resp. Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

® Marca Registrada

Fabricado por: **Genzyme Ireland Limited** - Waterford, Irlanda

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Propriedade Sanofi Medley Farmacêutica Ltda - Estritamente Confidencial

IB040523

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/06/2023.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 10. SUPERDOSAGEM	VPS	20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
10/01/2023	0026725/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
02/01/2023	5112867/23-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	0516999/22-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	19/09/2022	Bula para lançamento	VP/VPS	20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS