

Xenpozyme (olipudase alfa)

Vejledning til sundhedspersonale

Hjemmeinfusion

(Kun i vedligeholdelsesfasen)

Denne vejledning til sundhedspersoner indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på ved klargøring og administration af olipudase alfa i hjemmet. Se vejledningen i produktresuméet for yderligere information.

Ansvarlig læge:

- Navn:
- Kontakt (telefon):

Hospital/Klinik:

- Navn:
- Kontakt i akut nødsituation (telefon):

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

- Når olipudase alfa er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet af olipudase alfa.
- Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **inklusive medicineringsfejl, graviditet og amning** via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Denne vejledning opfylder betingelserne for uddannelsesmateriale i markedsførings-tilladelsen og er godkendt af Lægemiddelstyrelsen.

1. Formål

- Denne vejledning har til formål at informere sundhedspersonalet om håndteringen af følgende risici forbundet med hjemmeinfusion af olipudase alfa:
 - Immunogenicitet: infusionsrelaterede reaktioner, systemiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, behandlingsfremkaldte antistoffer mod lægemidlet
 - Medicineringsfejl ved hjemmeinfusion

Læs omhyggeligt både brugsanvisningen i produktresuméet og administrations-/infusionsvejledningen, der er inkluderet i denne vejledning.

2. Hvad er sur sphingomyelinase-mangel (ASMD)?

- ASMD er en sjælden og potentiel livstruende lysosomal aflejrings sygdom forårsaget af mangel på enzymet sur sphingomyelinase (Acid sphingomyelinase, ASM). Dette skyldes patogene varianter af sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1) genet. Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) er historisk kendt som Niemann-Picks sygdom (NPD) type A og B.
- Det fænotypiske spektrum spænder fra den alvorlige infantile neuroviscerale form (ASMD type A) til den kroniske viscerale form (ASMD type B) med en intermediær eller kronisk neurovisceral fænotype præsentation, som også beskrives (ASMD type A/B).
- ASM enzymet katalyserer hydrolysen af sphingomyelin til ceramid og phosphocholin. Manglen på ASM forårsager en akkumulering af sphingomyelin (samt kolesterol og andre cellemembranlipider) i hepatocytter og i hvide blodlegemer som monocytter og makrofager.
- De organer, hvor sphingomyelin ophober sig inkluderer milten, leveren, knoglemarven, lungerne, lymfeknuderne samt hjernen (ved mere alvorlige fænotyper).

3. Hvad er Xenpozyme (olipudase alfa)?

- Xenpozyme er indiceret som enzymerstatningsterapi til behandling af manifestationer, der ikke omfatter centralnervesystemet (CNS), hos pædiatriske og voksne patienter med sur sphingomyelinase-mangel (ASMD) type A/B eller type B.
- Xenpozyme er en rekombinant, human, sur sphingomyelinase, der reducerer akkumulering af sphingomyelin (SM) i organer hos patienter med ASMD.

4. Hvordan mindskes de vigtigste risici forbundet med olipudase alfa behandlingen?

4A. Immunogenicitet: infusionsrelaterede reaktioner, systemiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, behandlingsfremkaldte antistoffer mod lægemidlet.

- Olipudase alfa er **kontraindiceret** hos patienter med livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Administration af olipudase alfa i **hjemmet** skal **overvåges af en sundhedsperson**, der er oplært i nødforanstaltninger, og som har adgang til nødvendigt medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, såsom reaktioner relateret til systemisk overfølsomhed (f.eks. anafylaksi).

OVERVÅGNING: Patienten bør, under infusionen og i et passende tidsrum efter infusionen baseret på en klinisk vurdering, overvåges nøje for tegn eller symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, såsom hovedpine, nældefeber, feber, kvalme og opkast, samt andre tegn eller symptomer på overfølsomhed.

- Hvis der forekommer infusionsrelaterede reaktioner, **SYSTEMISK OVERFØLSOMHED inklusive ANAFYLAKSI**:
 - **Afbryd omgående infusionen** og påbegynd passende medicinsk behandling.
 - Søg lægehjælp.
 - Kontakt den ansvarlige læge.
- Behandlingen med olipudase alfa bør **ikke fortsættes i hjemmet**.
- Efterfølgende infusioner bør kun overvejes og udføres i omgivelser, hvor der er genoplivningsudstyr til rådighed og, hvor trinvis dosisoptrapning som anført i produktresuméet pkt. 2 kan genoptages eller genstartes.

4B. Risiko for medicineringsfejl ved behandling i hjemmet

- Forud for behandlingen:
 - Læs omhyggeligt både brugsanvisningen i produktresuméet og administrations-/infusionsvejledningen, der er inkluderet i denne vejledning.
 - Sørg for, at følgende er tilgængeligt:
 - Genoplivningsudstyr
 - Patientinformation (ordineret vedligeholdelsesdosis, vægt)
 - Kontaktinformation på den ansvarlige læge
 - Nødvendigt udstyr og omgivelser (dvs. rent miljø med elektricitet, vand, telefonadgang, køleskab)
- Forbered omhyggeligt medicinen i overensstemmelse med produktresuméet og denne vejledning.

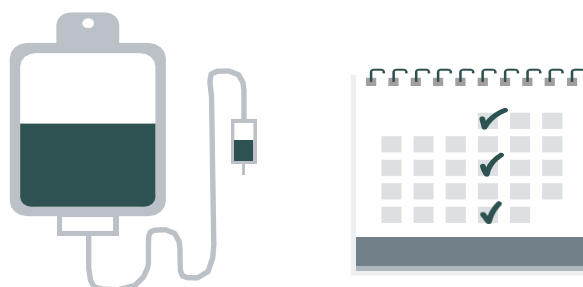
5. Hvad er kravene til administration af olipudase alfa i hjemmet?

5A. Medicinsk evaluering af patienten før, at infusionen flyttes til hjemmet

- Beslutningen om at flytte patienter til hjemmeinfusion skal ske efter den ansvarlige læges evaluering og anbefaling.
- **Kun patienter, der får vedligeholdelsesdosis, og som tåler deres infusioner godt, kan komme i betragtning til hjemmeinfusion.**
- **Olipudase alfa kan kun administreres i hjemmet efter en vellykket trinvis dosisoptrapning i kliniske omgivelser og efter aftale med den ansvarlige læge.**
- Patienten og/eller omsorgspersonen skal informeres om, at behandlingen i hjemmet skal stoppes, og efterfølgende genoptagelse af infusioner skal finde sted i overvågede kliniske omgivelser med henblik på genoptrapning:
 - Hvis doser er glemt eller infusioner er forsinket
 - Hvis der opstår milde, moderate, eller alvorlige infusionsrelaterede reaktioner eller systemisk overfølsomhed, herunder anafylaksi

5B. Tilrettelæggelse af hjemmeinfusion

- Administration af olipudase alfa skal overvåges af en sundhedsperson med erfaring i håndtering af nødstilfælde, og som har adgang til passende medicinsk behandling til håndtering af potentielt alvorlige reaktioner, og dette bør patienter og/eller omsorgspersoner være opmærksomme på.
- Den ansvarlige læge bør diskutere de kliniske (behandlingsdosis og planlægning) og logistiske aspekter med patienten og/eller omsorgspersonen, før behandlingen flyttes til hjemmet.
- Forud for behandlingen, skal tilgængeligheden af følgende sikres:
 - Genoplivningsudstyr
 - Patientinformation (dvs. ordineret vedligeholdelsesdosis, vægt, infusionshastighed, rekonstitueret volumen, præ-medicinering, akutmedicin)
 - Kontaktinformation på den ansvarlige læge (anført på patientkortet)
 - Nødvendigt udstyr og omgivelser (dvs. rent miljø med elektricitet, vand, telefonadgang, køleskab)



5C. Udstyr

- 1 infusionspumpe, tilpasset til sprøjte eller infusionspose afhængigt af olipudase alfa dosis
- Hætteglas med olipudase alfa (4 mg eller 20 mg pr hætteglas); skal opbevares i et rent køleskab ved 2 °C – 8 °C
- Sterilt vand til injektion til rekonstitution af olipudase alfa
- 0,9 % NaCl opløsning, 2 x 50 ml, 2 x 100 ml eller 2 x 250 ml, afhængig af olipudase alfa dosis, til forberedelse af den endelige opløsning til intravenøs (i.v.) administration
- 0,9 % NaCl opløsning, 2 x 50 ml til at skylle infusionsslangen før og efter infusion
- 0,5 % klorhexidin i 70 % alkohol (antiseptisk opløsning)
- Passende antal af 2 ml, 10 ml og 50 ml sprøjter afhængigt af antallet af olipudase alfa hætteglas der skal rekonstitueres. Der bør ligeledes tages højde for brugen af sprøjter ved fremstillingen af den endelige opløsning
- Sterile kanyler anbefalet str. max 19G x 1½ (1,1 x 40 mm)*
- Infusionskanyle
- 0,2 µm in-line lavproteinbindende filter
- Infusionsadministrationssæt (infusionsslange)
- Tape
- Sterile desinfektionsservietter (spritwaps)
- Kanylespand
- Hånd sæbe
- Tourniquet (årepresse)
- Yderligere er det nødvendigt med følgende, hvis der benyttes et centralt venekateter: heparin, 0,9 % NaCl opløsning, kanyler, sprøjter, forbindingspakker, sterile handsker, grippernål
- Medicin til præ-medicinering (som ordineret, hvis relevant)
- Akutmedicin (som ordineret)

* Den oftest benyttede kanylestørrelse i Danmark er 21G ("grøn")

5D. Præ-medicinering og akut behandling

- Der bør foreligge en passende præ-medicinering og akut behandling baseret på den specifikke patients ordination.

6. Hvordan administreres olipudase alfa?

- Olipudase alfa er kun til intravenøs anvendelse.
- Olipudase alfa bør administreres hver 2. uge. Hvis der glemmes en dosis eller infusionen forsinkes (mere end 3 dage), kontaktes den ansvarlige læge, da efterfølgende infusioner muligvis skal foregå i overvågede kliniske omgivelser.
- Følg instruktionerne for rekonstitution og fortynding før administration (se **sektion 7 og 8**).
- Infusionsopløsningen skal filtreres gennem et 0,2 µm in-line lavproteinbindende filter under administration.
- Når infusionen er fuldført, skal infusionsslangen skylles med 0,9 % NaCl opløsning til injektion med samme infusionshastighed som den, der blev brugt under den sidste del af infusionen.

7. Hvordan rekonstitueres og fortyndes olipudase alfa?

7A. Før rekonstitution

- Vurder patientens kliniske tilstand på infusionsdagen.
 - Hvis patienten har en uafklaret bivirkning fra den tidligere infusion eller har en akut sygdom, skal den ansvarlige læge kontaktes.
 - Infusion kan udskydes, baseret på den ansvarlige læges kliniske vurdering.
- Klargør en infusionsslange.
- Beregn antallet af hætteglas der skal rekonstitueres, baseret på den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis.

Patientdosis (mg) = patient vægt (kg) x dosis (mg/kg)

Antal hætteglas der skal rekonstitueres:

- For hætteglas med 4 mg: patientdosis (mg) divideret med 4 (mg/hætteglas)
- For hætteglas med 20 mg: patientdosis (mg) divideret med 20 (mg/hætteglas)

- Hvis antallet af hætteglas omfatter en decimal, rundes der op til det næste hele tal.
- Lad det nødvendige antal hætteglas med olipudase alfa stå i ca. 20 – 30 minutter ved stuetemperatur.

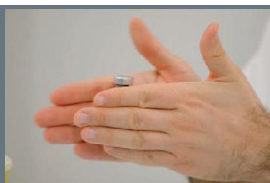
7B. Vejledning til rekonstitution

- Rekonstitueringen skal udføres under aseptiske forhold. Filtreringsudstyr må IKKE anvendes under rekonstitutionen.

VIGTIGT: Undgå skumdannelse – det vil reducere mængden af aktivt enzym!



1. Til klargøring injiceres langsomt sterilt vand til injektionsvæsker mod indersiden af olipudase alfa hætteglassets væg.
 - Til hætteglas med 4 mg = 1,1 ml sterilt vand til injektion
 - Til hætteglas med 20 mg = 5,1 ml sterilt vand til injektion



2. Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt mellem håndfladerne for at blande.



3. Den færdige opløsning bør være transparent, farveløs og klar. Hætteglassene må ikke anvendes, hvis der ses uigennemsigtige partikler eller misfarvning.

4. Den færdige opløsning indeholder 4 mg olipudase alfa pr. 1 ml.

- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes til fortynding med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før fortynding brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

7C. Klargøring af infusionsopløsningen (beregning)

- Beregn det volumen af den rekonstituerede olipudase alfa, der er påkrævet for infusionen ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Volumen (ml)} = \text{patientdosis (mg)} \text{ divideret med } 4 \text{ (mg/ml)}$$

- Eksempel 1:** Et barn med en kropsvægt på 10 kg og vedligeholdelsesdosis på 3 mg/kg
 - Olipudase alfa dosis, der er påkrævet pr. infusion, er $10 \text{ kg} \times 3 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$
 - Derfor er volumen af den rekonstituerede olipudase alfa, der er påkrævet pr. infusion 30 mg divideret med $4 \text{ mg/ml} = 7,5 \text{ ml}$
- Eksempel 2:** En voksen med en kropsvægt på 65 kg og vedligeholdelsesdosis på 3 mg/kg
 - Olipudase alfa dosis, der er påkrævet pr. infusion, er $65 \text{ kg} \times 3 \text{ mg} = 195 \text{ mg}$
 - Derfor er volumen af den rekonstituerede olipudase alfa, der er påkrævet pr. infusion 195 mg divideret med $4 \text{ mg/ml} = 48,75 \text{ ml}$
- Bemærk:** for alle voksne med **BMI (body mass indeks) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$** bestemmes dosis af olipudase alfa ud fra en teoretisk kropsvægt og ikke ud fra den faktiske kropsvægt.
 - Den teoretiske kropsvægt beregnes på følgende måde: **$30 \text{ (kg/m}^2) \times \text{højde}^2 \text{ (m}^2)$**
 - For eksempel, en person, der er 1,7 m høj og har en BMI = 35 kg/m^2 ; har en faktisk kropsvægt på 101,2 kg ($35 \text{ kg/m}^2 \times 1,7^2 \text{ m}^2$), men deres **teoretiske kropsvægt** er 86,7 kg ($30 \text{ kg/m}^2 \times 1,7^2 \text{ m}^2$)
 - Olipudase alfa dosis, der er påkrævet pr. infusion, er $86,7 \text{ kg} \times 3 \text{ mg} = 260 \text{ mg}$
 - Derfor er volumen af den rekonstituerede olipudase alfa, der er påkrævet pr. infusion 260 mg divideret med $4 \text{ mg/ml} = 65 \text{ m}$

7D. Klargøring af infusionsopløsningen

- Fortyndingstrinene skal udføres under aseptiske forhold. Filtreringsudstyr må IKKE anvendes under fortyndingen.
- Undgå skumdannelse under fortyndingen.**
- Ved anvendelse af **fyldte infusionsposer** med 0,9 % NaCl opløsninger:

- Bestem den totale infusionsvolumen (se sektion 8) og anvend en fyldt infusionspose af passende størrelse
- Fjern den volumen af 0,9 % NaCl opløsningen som er lig med den beregnede volumen af den rekonstituerede olipudase alfa (f.eks., hvis der skal bruges 10 ml af den rekonstituerede opløsning til infusion, fjernes og kasseres først 10 ml af NaCl opløsningen)



- Træk forsigtigt den beregnede mængde af rekonstitueret olipudase alfa opløsning op ved hjælp af en sprøjte



- Tilsæt langsomt den rekonstituerede olipudase alfa opløsning til infusionsposen

- Ved anvendelse af **tomme infusionsposer**:

- Bestem den totale infusionsvolumen (se sektion 8) og anvend en steril infusionspose af passende størrelse
- Træk forsigtigt den beregnede mængde af den rekonstituerede olipudase alfa opløsning op ved hjælp af en sprøjte
- Injicér forsigtigt den rekonstituerede olipudase alfa opløsning i **infusionsposen**



- Tilsæt langsomt den fornødne mængde 0,9 % NaCl opløsning til injektion for at opnå det påkrævede samlede infusionsvolumen

- Vend forsigtigt infusionsposen for at blande.** Den må ikke rystes. Da det er en proteinopløsning, forekommer der af og til let flokkulering (ses som tynde gennemsigtige fibre) efter fortynding.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme efter fortynding, er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C efterfulgt af 12 timer (inklusive infusionstid) ved stuetemperatur (op til 25 °C).

8. Hvilke infusionsvolumener og infusionshastigheder bør anvendes hos børn og voksne?

BØRN

- Bestem den totale volumen af infusionsopløsningen og vælg en passende infusionspose, som beskrevet i **tabel 1**:
 - Infusionsposer: 50, 100, eller 250 ml **med 0,9 % NaCl opløsning** (se **sektion 7D**)
 - **Brug bløde infusionsposer når det er muligt, for at minimere skumdannelse**
- For børn kan den totale perfusionsvolumen for vedligeholdelsesdosen på **3 mg/kg** variere fra **50 til 250 ml**, afhængigt af barnets kropsvægt.

Tabel 1. Volumen af den endelige olipudase alfa opløsning, der indgives ved en vedligeholdelsesdosis til børn (3 mg/kg)

Kropsvægt (kg)	Vedligeholdelses-dosis (mg/kg)	Totale perfusions-volumen (ml)	Infusionspose
≥ 3 og < 10	3	50	Infusionspose, 50 ml
≥ 10 og < 20	3	100	Infusionspose, 100 ml
≥ 20	3	250	Infusionspose, 250 ml

- Følg instruktionerne til beregningen af det påkrævede rekonstituerede olipudase alfa volumen (se **side 7**) og til klargøring af infusionsposerne til infusion (se **side 8**).
- Efter klargøring af infusionsopløsningen i infusionsposen, benyttes de følgende infusionshastigheder for at afgive den passende vedligeholdelsesdosis (**tabel 2**):

Tabel 2. Olipudase alfa infusionshastigheder: vedligeholdelsesdosis, børn (3 mg/kg, hvis der ikke optræder infusionsrelaterede reaktioner)

Dosis (mg/kg)	Infusionstrin			Cirka infusions-varighed (minutter)
	Trin	Hastighed (mg/kg/time)	Varighed (minutter)	
3	1	0,1	20 ± 5	220
	2	0,3	20 ± 5	
	3	0,6	20 ± 5	
	4	1	160 ± 5	

VOKSNE

- For voksne administreres vedligeholdelsesdosen kun ved brug af **100 ml infusionsposer**.
- Følg instruktionerne til beregningen af den påkrævede rekonstituerede olipudase alfa volumen (se **side 7**) og til klargøring af infusionsposerne til infusion (se **side 8**).
- Når infusionsposerne på 100 ml er klargjort, skal infusionshastighederne der er angivet i **tabel 3** bruges.

Tabel 3. Olipudase alfa infusionshastigheder: vedligeholdelsesdosis, voksne (3 mg/kg, hvis der ikke optræder infusionsrelaterede reaktioner)

Dosis (mg/kg)	Infusionstrin			Cirka infusions-varighed (minutter)
	Trin	Hastighed (ml/time)	Varighed (minutter)	
3	1	3,3	20 ± 5	220
	2	10	20 ± 5	
	3	20	20 ± 5	
	4	33,3	160 ± 5	

9. Påmindelser til sundhedspersonen ved hjemmeinfusion

- Administration med olipudase alfa skal overvåges af en sundhedsperson **der er oplært i akutte nødforanstaltninger og har adgang til passende medicinsk behandling** til at håndtere alvorlige reaktioner, såsom dem der er relateret til systemisk overfølsomhed (f.eks. anafylaksi).
- **Dosis og infusionshastighed** bør forblive identisk med det som blev anvendt i de overvågede kliniske omgivelser, og må ikke ændres uden opsyn af den ansvarlige læge.
- **Patienten overvåges** i tilfælde af tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner eller systemisk overfølsomhed herunder anafylaksi og **den ansvarlige læge kontaktes**. Efterfølgende infusioner bør kun administreres, hvor genoplivningsudstyr er tilgængeligt.
- **Kontakt den ansvarlige læge**, hvis en infusion bliver glemt (dvs. en forsinkelse på mere end 3 dage). Trinvis dosisgenoptrapning i overvågede kliniske omgivelser kan være påkrævet, hvis doser er glemt.
- Tjek, om du har tilstrækkeligt udstyr og anmod om nye bestillinger efter behov.

10. Beregningsskabelon

$$\text{Patientdosis} \quad \frac{\text{Patientens vægt (kg)}}{\text{Ordineret dosis (mg/kg)}} \times \frac{\text{Ordineret dosis (mg/kg)}}{\text{Ordineret dosis (mg/kg)}} = \frac{\text{Patient dosis (mg)}}{\text{Patient dosis (mg)}}$$

Antallet af hætteglas med
4 mg til rekonstitution*

$$\frac{\text{Patient dosis (mg)}}{\text{Patient dosis (mg)}} \div \frac{4}{\text{Mængde af olipudase alfa i et hætteglas (mg)}} = \frac{\text{Antal af hætteglas}}{\text{Antal af hætteglas}}$$

Antallet af hætteglas med
20 mg til rekonstitution*

$$\frac{\text{Patient dosis (mg)}}{\text{Patient dosis (mg)}} \div \frac{20}{\text{Mængde af olipudase alfa i et hætteglas (mg)}} = \frac{\text{Antal af hætteglas}}{\text{Antal af hætteglas}}$$

* Afhængigt af om der anvendes hætteglas med 4 mg eller 20 mg

Dato for udregning af patientdosis: _____

Fortsæt med rekonstitutionen som beskrevet i **sektion 7B** (se **side 7**)

Volumen af
rekonstituerede
olipudase alfa opløsning
nødvendig til infusion

$$\frac{\text{Patient dosis (mg)}}{\text{Patient dosis (mg)}} \div \frac{4}{\text{Koncentration af olipudase alfa i rekonstituerede opløsning (mg/ml)}} = \frac{\text{Volumen (ml)}}{\text{Volumen (ml)}}$$

Total infusions-
volumen
(voksne)

$$\frac{100}{\text{Volumen (ml)}} \quad \text{For voksne med vedligeholdelsesdosis 3 mg/kg}$$

Total infusions-
volumen
(børn)

$$\frac{\text{Volumen (ml)}}{\text{Volumen (ml)}} \quad \text{For at bestemme den totale infusionsvolumen for børn se sektion 8 på side 9 (tabel 1)}$$

Fortsæt med klargørelsen af infusionsopløsningen som beskrevet i **sektion 7C** (se **side 7**)

Gentag beregningen hvis patientens kropsvægt har ændret sig eller, hvis den ordinerede dosis er ændret af den ansvarlige læge

Registrer beregningerne i patientens journal

[illegible]