

▼ **Повідомлення про побічні реакції**

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Також інформацію щодо підозрюваних побічних реакцій ви можете надавати у відділ фармаконагляду за електронною адресою: Pharmacovigilance-UA@sanofi.com. Повідомляючи про будь-які підозрювані побічні реакції, надавайте за можливості якомога більше інформації, такої як назва лікарського засобу та номер серії, інформацію про пацієнта та репортера, супутні захворювання та супутні лікарські засоби тощо.

У разі виникнення будь-яких питань або потреби у додатковій інформації про лікарські засоби, будь ласка, звертайтеся у службу з питань забезпечення медичною інформацією ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна: тел: +380 44 354 20 00, e-mail: Medinfo.Ukraine@sanofi.com.

КСЕНПОЗИМ, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
РП UA/20390/01/01

Посібник для медичних працівників, які проводять інфузії Ксенпозиму в домашніх умовах, включаючи медичних сестер (тільки підтримувальна доза)

Цей посібник для спеціалістів системи охорони здоров'я містить важливу інформацію з безпеки, яку потрібно знати під час підготовки й проведення лікування оліпудазою альфа в домашніх умовах. Зверніться до інструкції для медичного застосування на сайті www.drlz.com.ua

Лікар:	
• П.І.Б:	
• Контактна особа (номер телефону):	
Лікарня/центр:	
• Назва:	
• Контактна особа в разі екстреної ситуації (номер телефону):	

• Цей посібник призначений для підтримки спеціалістів системи охорони здоров'я в управлінні такими ризиками, пов'язаними із застосуванням оліпудази альфа в домашніх умовах:

- імуногенність:
 - інфузійно-асоційовані реакції (IAR),
 - системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції,
 - реакції гіперчутливості, опосередковані антитілами до лікарських засобів (ADA);
- медичні помилки при проведенні інфузій в домашніх умовах,
- фетальна токсичність.

2 — Загальна інформація про дефіцит кислої сфінгомелінази (ДКСМ)

- ДКСМ — це рідкісна та потенційно небезпечна для життя лізосомна хвороба накопичення, яка виникає внаслідок зниження активності ферменту кислої сфінгомелінази (КСМ), спричиненої патогенними варіантами гена сфінгомелінфосфодіестерази 1 (SMPD1). ДКСМ історично відома як хвороба Німана—Піка (ХНП) типів А і В
- Спектр фенотипу варіює від тяжкої інфантильної нейровісцеральної форми (ДКСМ типу А) до хронічної вісцеральної форми (ДКСМ типу В), також описано проміжний або хронічний нейровісцеральний фенотип (ДКСМ типу А/В).
- КСМ каталізує гідроліз сфінгомеліну до кераміду й фосфохоліну; дефіцит ферменту викликає накопичення сфінгомеліну (а також холестерину та інших ліпідів клітинних мембран) у гепатоцитах і клітинах моноцитарно-макрофагального ряду.
- Органи, у яких накопичується сфінгомелін, охоплюють селезінку, печінку, кістковий мозок, легені, лімфатичні вузли та головний мозок (у разі тяжких фенотипів).

3 — Що таке Ксенпозим (оліпудаза альфа)?

- Ксенпозим показаний як ферментозамісна терапія для лікування проявів ДКСМ, не пов'язаних із центральною нервовою системою, у дітей та дорослих пацієнтів із типом А/В або типом В.
- Ксенпозим є рекомбінантною людською КСМ, яка забезпечує екзогенне джерело КСМ, зменшуючи кількість сфінгомеліну, який накопичується в органах пацієнтів із ДКСМ.

4 — Як знизити важливі ризики, пов'язані з лікуванням оліпудазою альфа?

4А. Імуногенність: IAR, системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості, опосередковані ADA.

- Оліпудаза альфа **протипоказана** пацієнтам із небезпечною для життя гіперчутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, якщо індивідуальна десенсибілізація була неуспішною.
- Введення оліпудази альфа **в домашніх умовах** має **контролювати спеціаліст системи охорони здоров'я**, який(а) пройшов(ла) навчання з надання невідкладної допомоги та має доступ до відповідних засобів для лікування тяжких реакцій, зокрема системних реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілаксія).

МОНІТОРИНГ: слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо наявності ознак і симптомів IAR, зокрема головного болю, кропив'янки, пірексії, нудоти та блювання, а також інших ознак або симптомів гіперчутливості **під час інфузії та протягом відповідного періоду часу після інфузії, ґрунтуючись на клінічній оцінці.**

• Якщо виникають IAR або СИСТЕМНІ РЕАКЦІЇ гіперчутливості, включаючи АНАФІЛАКТИЧНІ реакції:

- **Негайно припиніть інфузію** та розпочніть відповідне медичне лікування
 - Зверніться до лікаря за невідкладною медичною допомогою;
 - Повідомте про реакцію лікуючого лікаря.

• Лікування оліпудазою альфа **не слід продовжувати вдома**

• Наступну інфузію слід проводити в умовах стаціонару (або в умовах медичного закладу), де доступне проведення реанімаційних заходів, та, можливо, оцінити необхідність повторного збільшення дози.

4В. Ризик помилок при проведенні інфузії в домашніх умовах

- Перед початком лікування:
 - Уважно прочитайте рекомендації із застосування в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а також інструкцію із приготування інфузійного розчину / проведення інфузії, що входить до цього посібника.
 - Переконайтеся у наявності:
 - реанімаційного обладнання;
 - інформації про пацієнта (призначена терапевтична доза, вага);
 - контактної інформації лікуючого лікаря;
 - необхідних матеріалів та умов (тобто чисте приміщення з електрикою, водою, доступом до телефону, холодильником).
 - Ретельно підготуйте розчин, керуючись інструкцією для медичного застосування та цим посібником.

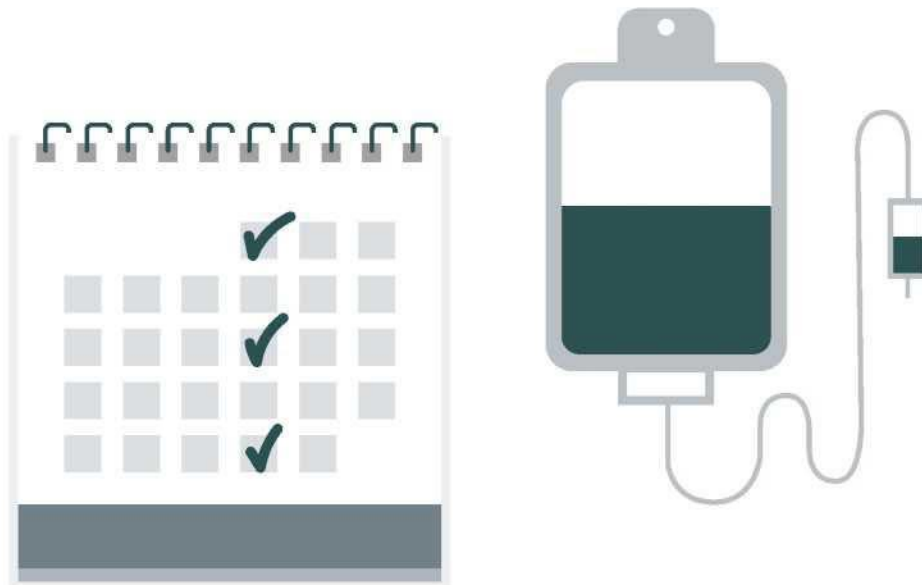
5 — Які вимоги до введення оліпудази альфа в домашніх умовах?

5А. Медичне обстеження пацієнта перед переведенням на режим інфузій в домашніх умовах.

- Рішення про переведення пацієнта на інфузії в домашніх умовах слід приймати після оцінювання стану пацієнта лікуючим лікарем, з урахуванням його рекомендацій.
- Переведення на режим інфузій в домашніх умовах може розглядатися тільки для пацієнтів, які отримують підтримувальну дозу й добре переносять інфузії.**
- Оліпудазу альфа можна вводити в домашніх умовах лише після успішного збільшення дози в умовах стаціонару (або в умовах медичного закладу), де доступне проведення реанімаційних заходів та за погодженням лікуючого лікаря.**
- Пацієнта та/або доглядальника слід поінформувати про те, що інфузії в домашніх умовах слід припинити, а наступну інфузію слід проводити в умовах стаціонару (або в умовах медичного закладу), де доступне проведення реанімаційних заходів для повторного збільшення дози, якщо:
 - пропущено 2 або більше послідовних інфузій;
 - виникли ІАР легкого, середнього або тяжкого ступеня або системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції.

5В. Організація проведення інфузії в домашніх умовах

- Введення оліпудази альфа має контролювати спеціаліст системи охорони здоров'я, який(а) пройшов(ла) навчання з надання невідкладної допомоги та має доступ до відповідних засобів для лікування тяжких реакцій, зокрема системних реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілаксія), і пацієнти/догодальники знають про це.
- Лікуючий лікар має обговорити з пацієнтом та/або доглядальником клінічні (доза та графік лікування) і матеріально-технічні аспекти перед переведенням пацієнта на інфузії в домашніх умовах.
- Перед введенням лікарського засобу слід перевірити наявність:
 - реанімаційного обладнання;
 - інформації про пацієнта (тобто призначена терапевтична доза, маса тіла, швидкість інфузії, відновлений об'єм, необхідність премедикації та наявність медикаментів для проведення невідкладної медичної допомоги);
 - контактних даних лікуючого лікаря (наявні в картці пацієнта);
 - необхідних матеріалів та умов (тобто чисте приміщення з електрикою, водою, доступом до телефону, холодильником).



5С. Обладнання та витратні матеріали

- Один інфузійний насос (інфузомат), адаптований до шприца або пакета для інфузій залежно від дози оліпудази альфа.
- Флакони з оліпудазою альфа (20 мг на флакон, після відновлення – 4 мг/мл) повинні зберігатися в чистому холодильнику за температури від 2 до 8 °С.
- Стерильна вода для ін'єкцій для відновлення оліпудази альфа.
- 0,9%-й розчин NaCl, 2 × 50 мл, 2 × 100 мл або 2 × 250 мл, залежно від дози оліпудази альфа, для приготування кінцевого розчину для внутрішньовенного (в/в) введення.
- 0,9%-й розчин NaCl, 2 × 50 мл для промивання інфузійної системи до та після інфузії
- 0,5%-й хлоргексидин у 70%-му спирті (антисептичний розчин).
- Відповідна кількість шприців об'ємом 2 мл, 10 мл та 50 мл залежно від кількості флаконів оліпудази альфа, які потрібно відновити. Слід також розглянути можливість використання шприців під час приготування кінцевого розчину.
- 3 стерильні голки для підшкірних ін'єкцій (1,1 × 40 мм).
- 1 інфузійна голка.
- Вбудований фільтр із розміром пор 0,2 мкм з низьким зв'язуванням білка.
- Інфузійний набір (інфузійна система).
- Пластир.
- Стерильні серветки для очищення шкіри.
- Контейнер для гострих предметів.
- Засіб для очищення рук.
- Кровоспинний джгут.
- Додаткові засоби під час використання пристрою для венозного доступу: гепарин, 0,9%-й розчин NaCl, голки, шприци, перев'язувальний пакет, стерильні рукавички, голка Губера.
- Лікарські засоби для премедикації (якщо застосовується за призначенням).
- Лікарські засоби невідкладної медичної допомоги (за призначенням).

5D. Премедикація та невідкладна медична допомога.

- Відповідні премедикація та невідкладна медична допомога повинні бути надані після оцінювання стану пацієнта.

6 — Як вводити оліпудазу альфа?

- Оліпудазу альфа призначена лише для в/в введення.
- Оліпудазу альфа слід вводити один раз на 2 тижні. У разі пропущеної інфузії, слід звернутися до лікаря, який призначив лікування.
- Перед введенням дотримуйтесь інструкцій щодо відновлення та розведення (див. розділи 7 і 8).
- Під час введення інфузійний розчин слід фільтрувати через вбудований фільтр із низьким зв'язуванням білка з розміром пор 0,2 мкм.
- Після завершення інфузії інфузійну лінію слід промити 0,9%-м розчином NaCl для ін'єкцій, використовуючи ту саму швидкість інфузії, що і для останньої частини інфузії.

7 — Як відновлювати і розводити оліпудазу альфа?

7А. Перед відновленням

- Оцініть клінічний стан пацієнта в день інфузії:
Якщо в пацієнта виявляється неусунена побічна реакція після попередньої інфузії або гостре захворювання, зверніться до лікуючого лікаря. Інфузію може бути відкладено на підставі оцінки стану пацієнта лікуючим лікарем.
- Підготуйте систему для в/в інфузії.
- Розрахуйте дозу пацієнта (мг) і визначте кількість флаконів, які потрібно відновити, з огляду на масу окремого пацієнта та призначену дозу.

Доза для пацієнта (мг) = вага пацієнта (кг) × доза (мг/кг).

Кількість флаконів для відновлення:

Під час використання флакона 20 мг = доза пацієнта (мг), розділена на 20 мг/флакон.

- Якщо кількість флаконів містить дріб, округліть до наступного цілого числа.
- Залиште необхідну кількість флаконів оліпудазу альфа при кімнатній температурі на 20–30 хвилин

7В. Процедура відновлення

- Етапи відновлення мають виконуватися в асептичних умовах. НЕ використовуйте жодних фільтрів під час відновлення.
- **ВАЖЛИВО: запобігайте утворенню піни — це зменшить кількість активного ферменту!**



1. Для приготування ін'єкційних лікарських засобів повільно вводьте по стінці флакона з оліпудазою альфа:
• Під час використання флакона 20 мг = 5,1 мл стерильної води для ін'єкцій.



2. Обережно перемішайте, обертаючи флакон між долонями.



3. Отриманий розчин повинен бути прозорим і безбарвним. Не слід використовувати флакони з непрозорими частинками або появою забарвлення.

4. Отриманий розчин містить 4 мг оліпудазу альфа на 1 мл.

- З міркувань мікробіологічної безпеки відновлений розчин слід використати негайно. Якщо розчин не використаний для розведення відразу, відповідальність за час та умови зберігання передсрозведенням несе користувач, і зазвичай це не повинно перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

7С. Приготування інфузійного розчину (розрахунок).

- Розрахуйте об'єм відновленої оліпудазу альфа, необхідний для інфузії, за такою формулою:

$$\text{Об'єм (мл)} = \text{доза пацієнта (мг)} \div 4 \text{ (мг/мл)}$$

• **Приклад 1:** дитина з масою тіла 10 кг на підтримувальній дозі 3 мг/кг.

• Доза оліпудазу альфа, необхідна для інфузії, становить $10 \text{ кг} \times 3 \text{ мг} = 30 \text{ мг}$.

• Отже, об'єм відновленої оліпудазу альфа, необхідний для інфузії, становить $30 \text{ мг} \div 4 \text{ мг/мл} = 7,5 \text{ мл}$.

• **Приклад 2:** дорослий з масою тіла 65 кг на підтримувальній дозі 3 мг/кг.

• Доза оліпудазу альфа, необхідна для інфузії, становить $65 \text{ кг} \times 3 \text{ мг} = 195 \text{ мг}$.

• Отже, об'єм відновленої оліпудазу альфа, необхідний для інфузії, становить $195 \text{ мг} \div 4 \text{ мг/мл} = 48,75 \text{ мл}$.

- **Примітка:** для дорослих з **індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$** кількість оліпудазу альфа, необхідної для інфузії, визначають на основі теоретичної, а не фактичної маси тіла.

• Теоретичну масу тіла розраховують таким чином: **$30 \text{ (кг/м}^2) \times \text{зріст}^2 \text{ (м}^2)$** .

• Наприклад, людина зростом 1,7 м і з $\text{ІМТ} = 35 \text{ кг/м}^2$

має фактичну масу тіла 101,2 кг ($35 \text{ кг/м}^2 \times 1,7^2 \text{ м}^2$), але її **теоретична маса тіла** становить 86,7 кг ($30 \text{ кг/м}^2 \times 1,7^2 \text{ м}^2$).

• Доза оліпудазу альфа, необхідної для інфузії, становить $86,7 \text{ кг} \times 3 \text{ мг} = 260 \text{ мг}$.

Отже, об'єм відновленої оліпудазу альфа, необхідний для інфузії, становить $260 \text{ мг} \div 4 \text{ мг/мл} = 65 \text{ мл}$.

7D. Приготування інфузійного розчину

- Етапи розведення мають виконуватися в асептичних умовах. НЕ використовуйте жодних фільтрів під час розведення.
- **Уникайте піноутворення на етапах розведення**
- Якщо **використовуються попередньо заповнені інфузійні пакети** з 0,9%-м розчином NaCl:

1. Визначте загальний об'єм інфузії (див. розділ 8) та використовуйте попередньо заповнений інфузійний пакет відповідного розміру.

2. Видаліть об'єм 0,9%-го розчину NaCl, рівний розрахованому об'єму відновленої оліпудази альфа (наприклад, якщо для інфузії потрібно 10 мл відновленого розчину, спочатку витягніть і вилийте 10 мл розчину NaCl).



3. Обережно наберіть розраховану кількість відновленого розчину оліпудази альфа за допомогою шприца.



4. Обережно введіть відновлений розчин оліпудази альфа в інфузійний пакет.

- Якщо використовуються **порожні інфузійні пакети**:

1. Визначте загальний об'єм інфузії (див. розділ 8) та використовуйте стерильний інфузійний пакет відповідного розміру.

2. Обережно наберіть розраховану кількість відновленого розчину оліпудази альфа за допомогою шприца.

3. Обережно введіть відновлений розчин оліпудази альфа в інфузійний пакет.



4. Повільно додайте достатню кількість 0,9%-го розчину NaCl для ін'єкцій, щоб отримати необхідний загальний об'єм інфузії.

- **Обережно переверніть інфузійний пакет, щоб перемішати.** Не струшуйте. Оскільки це білковий розчин, іноді після розведення може спостерігатися незначна флокуляція (як тонкі напівпрозорі волокна).
- З міркувань мікробіологічної безпеки розведений розчин слід використати негайно. Якщо він не використовується негайно після розведення, тривалість та умови зберігання під час використання є відповідальністю користувача й зазвичай не повинні перевищувати 24 години за температури від 2 до 8 °C, а потім 12 годин (включно з часом інфузії) за кімнатної температури (до 25 °C).

8 — Які об'єми та швидкості інфузії слід застосовувати для дітей і дорослих?

ДІТИ

• Визначте загальний об'єм інфузійного розчину й відповідний контейнер для введення (інфузійний пакет), як описано в **таблиці 1**:

• Пакети для інфузій: 50, 100 або 250 мл, **попередньо заповнені 0,9%-м розчином NaCl** (див. розділ 7D).

• **За можливості використовуйте м'які інфузійні пакети, щоб мінімізувати утворення піни.**

• Для дітей загальний об'єм інфузії для підтримувальної дози **3 мг/кг** може становити від **50 до 250 мл** залежно від маси тіла дитини.

Таблиця 1. Об'єм кінцевого розчину оліпудази альфа для введення підтримувальної дози дитині (3 мг/кг).

Маса тіла (кг)	Підтримувальна доза (мг/кг)	Загальний об'єм інфузії (мл)	Контейнер для введення
≥ 3 та < 10	3	50	Інфузійний пакет, 50 мл
≥ 10 та < 20	3	100	Інфузійний пакет, 100 мл
≥ 20	3	250	Інфузійний пакет, 250 мл

• Дотримуйтесь інструкцій щодо розрахунку необхідного об'єму відновленої оліпудази альфа (див. **сторінку 7**) та підготовки інфузійних пакетів до інфузії (див. **сторінку 8**).

• Після приготування інфузійного розчину в інфузійному пакеті використовуйте такі швидкості інфузії для введення відповідної підтримувальної дози (**таблиця 2**):

Таблиця 2. Швидкість інфузії оліпудази альфа: підтримувальна доза, діти (3 мг/кг, якщо немає IAP).

Доза (мг/кг)	Етапи інфузії			Приблизна тривалість інфузії (хвилини)
	Етап	Швидкість (мг/кг/год)	Тривалість (хвилини)	
3	1	0,1	20 ± 5	220
	2	0,3	20 ± 5	
	3	0,6	20 ± 5	
	4	1	160 ± 5	

ДОРΟΣЛІ

- Дорослим підтримувальні дози вводять лише **за допомогою інфузійних пакетів об'ємом 100 мл**
- Дотримуйтесь інструкцій щодо розрахунку необхідного об'єму відновленої оліпудази альфа (див. **сторінку 7**) та підготовки інфузійних пакетів до інфузії (див. **сторінку 8**)
- Після підготовки інфузійних пакетів об'ємом 100 мл використовуйте швидкість інфузії, наведену в **таблиці 3**

Таблиця 3. Швидкість інфузії оліпудази альфа: підтримувальна доза, дорослі (3 мг/кг, якщо немає ІАР)

Доза (мг/кг)	Етапи інфузії			Приблизна тривалість інфузії (хвилини)
	Етап	Швидкість (мл/год)	Тривалість (хвилини)	
3	1	3,3	20 ± 5	220
	2	10	20 ± 5	
	3	20	20 ± 5	
	4	33,3	160 ± 5	

9 — Нагадування для спеціаліста системи охорони здоров'я щодо проведення інфузії в домашніх умовах

- Введення оліпудази альфа має контролювати спеціаліст системи охорони здоров'я, який(а) пройшов(ла) навчання з надання невідкладної допомоги та має доступ до відповідних засобів для лікування тяжких реакцій, зокрема системних реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілаксія).
- **Доза та швидкість інфузії** повинні залишатися такими, як визначено лікуючим лікарем під час проведення інфузії пацієнту в домашніх умовах, та не повинні змінюватися без контролю лікуючого лікаря.
- **Ретельно контролюйте стан пацієнта** щодо наявності ознак і симптомів ІАР або системних реакцій, включаючи анафілактичні реакції, та **зверніться до лікуючого лікаря**. Наступні інфузії можуть проводитися в умовах клініки.
- **Зверніться до лікуючого лікаря**, якщо інфузію пропущено (тобто затримка > 3 днів). Може знадобитися повторне збільшення дози в клінічних умовах, якщо було пропущено 2 або більше послідовних інфузій.
- Перевірте, чи достатньо у вас запасів, і за потреби надішліть замовлення.

