

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexviadyme 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg авалглюкозидаза алфа (avalglucosidase alfa).

След реконституиране, всеки флакон съдържа общ обем за изтегляне 10,0 ml при концентрация 10 mg авалглюкозидаза алфа* на ml.

* Авалглюкозидаза алфа е човешка кисела α -глюкозидаза, която се произвежда в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary cells - CHO) по рекомбинантна ДНК технология и впоследствие се конюгира с приблизително 7 хексаманозни структури (всяка, съдържаща две крайни части маноза-6-фосфат (M6P)) до окислени остатъци на сиалова киселина върху молекулата, повишавайки по този начин нивата на bis-M6P.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до бледожълт лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nexviadyme (авалглюкозидаза алфа) е показан за продължителна ензимозаместваща терапия за лечение на пациенти с болест на Pompe (недостатъчност на кисела α -глюкозидаза).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Nexviadyme трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на пациенти с болестта на Pompe или други наследствени метаболитни или невромускулни заболявания.

Дозировка

Пациентите могат да бъдат премедикарани с антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди, за да се предотвратят или намалят алергичните реакции.

Препоръчителната доза авалглюкозидаза алфа е 20 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 2 седмици.

Промяна на дозата при пациенти с IOPD

При пациенти с инфантилна форма на болестта на Pompe (infantile-onset Pompe disease, IOPD), които нямат подобрение или имат недостатъчен отговор по отношение на сърдечната, дихателната и/или двигателната функция, докато получават 20 mg/kg, трябва да се обмисли увеличаване на дозата до 40 mg/kg през седмица, при липса на съображения, свързани с безопасността (напр. тежка свръхчувствителност, анафилактични реакции или риск от претоварване с течности).

При пациенти, които не понасят авалглюкозидаза алфа в доза 40 mg/kg през седмица (напр. тежка свръхчувствителност, анафилактични реакции или риск от претоварване с течности), трябва да се обмисли намаляване на дозата до 20 mg/kg през седмица (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст >65 години.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на авалглюкозидаза алфа при пациенти с чернодробно увреждане не са оценявани и не може да се препоръча конкретна схема на прилагане при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността на авалглюкозидаза алфа при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане не са оценявани и не може да се препоръча конкретна схема на прилагане при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (пациенти на възраст 6 месеца и по-малки)

Безопасността и ефикасността на авалглюкозидаза алфа при деца на възраст 6 месеца и по-малки все още не са установени. Липсват данни при пациенти на възраст 6 месеца и по-малки.

Начин на приложение

Флаконите Nexviadume са само за еднократна употреба и лекарственият продукт трябва да се прилага като интравенозна инфузия.

Инфузията трябва да се прилага с постепенно увеличаване на скоростта, в зависимост от реакцията на пациента и състоянието на комфорт.

Препоръчва се инфузията да започне с начална скорост 1 mg/kg/час и постепенно да се увеличава на всеки 30 минути, ако няма признаци на свързани с инфузията реакции (infusion-associated reactions - IAR), в съответствие с таблица 1. Жизнените показатели трябва да се измерват на всяка стъпка преди увеличаване на скоростта на инфузията.

Таблица 1 – График на скоростта на инфузия

Препоръчителна доза		Скорост на инфузията (mg/kg/час)					Приблизителна продължителност (ч)
		Стъпка 1	Стъпка 2	Стъпка 3	Стъпка 4	Стъпка 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 до 5
40 mg/kg	Процес с 4 стъпки	1	3	5	7	NA	7
	Процес с 5 стъпки ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a За пациенти с препоръчителна доза 20 mg/kg и телесно тегло 1,25-5 kg може да се приложи максимална скорост на инфузия 4,8 mg/kg/час.

⁶ За пациенти с IOPD, при които няма подобрение, се препоръчва повишаване на дозата до 40 mg/kg през седмица. При телесно тегло 1,25-5 kg може да се приложи максимална скорост на инфузия 9,6 mg/kg/час.

В случай на анафилаксия или тежка реакция на свръхчувствителност или тежки IAR, приложението на Nexviadyme трябва незабавно да се преустанови и да се започне подходящо медицинско лечение. В случай на леки до умерени реакции на свръхчувствителност или IAR, скоростта на инфузията може да се намали или временно да се спре, и/или да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4).

Симптомите могат да персистират въпреки временното спиране на инфузията. Ето защо лекуващият лекар трябва да изчака поне 30 минути, докато симптомите на реакциите отзвучат, преди да реши да прекрати инфузията до края на деня. Ако симптомите отшумят, скоростта на инфузия трябва да се възобнови за 30 минути при половината или по-малко от скоростта, при която са настъпили реакциите, последвано от увеличаване на скоростта на инфузия с 50% в продължение на 15 до 30 минути. Ако симптомите не се появят отново, скоростта на инфузия трябва да бъде увеличена до скоростта, при която са настъпили реакциите и да се обмисли продължаване на постепенното увеличаване на скоростта, докато се постигне максималната скорост.

Инфузия в домашни условия

Инфузия Nexviadyme в домашни условия може да се обмисли при пациенти, които понасят добре инфузиите и нямат анамнеза за умерени или тежки IAR в продължение на няколко месеца. Решението пациентът да премине на инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и по препоръка на лекуващия лекар. Трябва да се вземат предвид основните съпътстващи заболявания и способността на пациента да спазва изискванията за инфузия в домашни условия, когато се прави оценка дали пациентът е подходящ да получава инфузия в домашни условия. Трябва да се имат предвид следните критерии:

- Пациентът не трябва да има съпътстващо заболяване, което според мнението на лекаря може да повлияе на способността на пациента да понася инфузията.
- Пациентът се счита за стабилен от медицинска гледна точка. Трябва да се извърши цялостен преглед преди започването на инфузия в домашни условия.
- Пациентът трябва да е получил инфузии Nexviadyme, наблюдавани от лекар с опит в лечението на пациенти с болет на Ромпе в продължение на няколко месеца, които са направени в болница или друга подходяща амбулаторна обстановка. Документирането на добре поносими инфузии без IAR, или с леки IAR, които са били контролирани с премедикация, е предпоставка за започване на инфузия в домашни условия.
- Пациентът трябва да има желание и да бъде в състояние да спазва процедурите за инфузия в домашни условия.
- Трябва да бъдат създадени достъпни за медицинските специалисти инфраструктура за инфузия в домашни условия, ресурси и процедури, включително обучение. Медицинският специалист трябва да бъде на разположение през цялото време на инфузията в домашни условия и определено време след инфузията, в зависимост от поносимостта на пациента, преди започване на инфузията в домашни условия.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, процесът на инфузия трябва незабавно да се спре и да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4). Може да се наложи последващите инфузии да се приложат в болница или в подходящи амбулаторни условия, докато вече не се появява тази нежелана реакция. Дозата и скоростта на инфузия не трябва да се променят без консултация с лекуващия лекар.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, при неуспешно повторно приложение (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия)

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при пациенти, лекувани с Nexviadyme (вж. точка 4.8).

Трябва да има готовност за подходящи медицински поддържащи мерки, когато се прилага Nexviadyme, включително оборудване за кардиопулмонална реанимация, особено при пациенти със сърдечна хипертрофия и пациенти със значително нарушена дихателна функция.

Ако настъпи тежка реакция на свръхчувствителност или анафилактична реакция, приложението на Nexviadyme трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходящо медицинско лечение. Трябва да се обмислят рисковете и ползите от повторното приложение на Nexviadyme след анафилаксия или тежка реакция на свръхчувствителност. Някои пациенти са подложени на повторна експозиция, като се използва по-ниска скорост на инфузия при доза, по-ниска от препоръчителната. При пациенти с тежка свръхчувствителност, може да се обмисли процедура за десенсибилизация към Nexviadyme. Ако се вземе решение за повторно приложение на лекарствения продукт, трябва да се прояви изключителна предпазливост при наличие на подходящи мерки за реанимация. След като пациентът понесе инфузията, дозата може да се увеличи до достигане на одобрената доза.

Ако се появят леки или умерени реакции на свръхчувствителност, скоростта на инфузия може да се забави или временно да се спре.

Свързани с инфузията реакции (IAR)

В клинични проучвания се съобщава за възникване на IAR по всяко време на и/или в рамките на няколко часа след инфузията Nexviadyme, като появата им е по-вероятна при по-висока скорост на инфузията (вж. точка 4.8).

Пациентите с остро придружаващо заболяване по време на инфузията Nexviadyme са изложени на по-голям риск от IAR. Пациентите с напреднала болест на Ротре могат да имат нарушена сърдечна и дихателна функция, което може да ги предразположи към по-висок риск от тежки усложнения на IAR. Могат да се приложат антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди за предотвратяване или намаляване на IAR. Въпреки това IAR могат да се появят и при пациенти след получаване на премедикация.

Ако настъпят тежки IAR, трябва да се обмисли незабавно прекратяване на приложението на Nexviadyme и да се започне подходящо медицинско лечение. Трябва да се преценят ползите и рисковете от повторното приложение на Nexviadyme след тежки IAR. Някои пациенти са подложени на повторна експозиция, като се използва по-ниска скорост на инфузия при доза, по-ниска от препоръчителната. След като пациентът понесе инфузията, дозата може да се увеличи до достигане на одобрената доза. Ако се появят леки или умерени IAR, независимо от премедикацията, намаляването на скоростта на инфузия или временно спиране на инфузията може да подобри симптомите (вж. точка 4.8).

Имуногенност

Има съобщения за възникващи в хода на лечението антилекарствени антитела (ADA), както при нелекувани (95%), така и при лекувани преди това пациенти (62%) (вж. точка 4.8).

IAR и реакции на свръхчувствителност могат да възникнат независимо от образуването на ADA. По-голямата част от IAR и реакциите на свръхчувствителност са леки или умерени, и се овладяват със стандартните клинични практики. В клинични проучвания образуването на ADA не повлиява клиничната ефикасност (вж. точка 4.8).

Може да се обмисли изследване за ADA при пациенти, които не отговарят на терапията. Имунологично изследване поради нежелани събития, включително за IgG и IgE ADA може да се обмисли при пациенти, които са изложени на риск от алергична реакция или имат предишна анафилактична реакция към алглокозидаза алфа.

Свържете се с местния представител на Sanofi или със Sanofi EU Medical Services за информацията относно услугите на Sanofi за специално изследване при лечението.

Риск от остра кардиореспираторна недостатъчност

Необходимо е повишено внимание при приложение на Nexviadyme при пациенти, податливи на претоварване с течности, или пациенти с остро придружаващо респираторно заболяване или нарушена сърдечна и/или дихателна функция, за които е показано ограничаване на течностите. Тези пациенти могат да бъдат изложени на риск от сериозно влошаване на сърдечния или дихателния статус по време на инфузията. По време на инфузията Nexviadyme трябва да има на разположение подходящи средства за реанимация и наблюдение, а при някои пациенти може да е необходимо удължено време за наблюдение въз основа на индивидуалните нужди на пациента.

Сърдечна аритмия и внезапна смърт по време на обща анестезия за поставяне на централен венозен катетър

Необходимо е повишено внимание при прилагане на обща анестезия за поставяне на централен венозен катетър или други хирургични процедури при пациенти с IOPD и сърдечна хипертрофия.

Сърдечна аритмия, включително камерно мъждене, камерна тахикардия и брадикардия, водещи до сърдечен арест или смърт, или изискващи сърдечна ресусцитация или дефибрилация, са свързани с употребата на обща анестезия при пациенти с IOPD и сърдечна хипертрофия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Тъй като е рекомбинантен човешки протеин, авалглокозидаза алфа е малко вероятен кандидат за цитохром P450-медиранни взаимодействия от типа лекарство-лекарство.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на Nexviadyme при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Непреките фетални ефекти при мишки се считат за свързани с анафилактичен отговор към авалглокозидаза алфа (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Не могат да се направят заключения относно това дали Nexviadyme е безопасен за употреба по време на бременност.

Nexviadume трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката надхвърля възможния риск, включително този за фетуса.

Кърмене

Липсват данни за наличието на Nexviadume в кърмата или за ефектите на Nexviadume върху производството на кърма или върху кърмачето. Не могат да се направят заключения относно това дали Nexviadume е безопасен за употреба по време на кърмене. Nexviadume трябва да се използва по време на кърмене само ако потенциалната полза за майката надхвърля възможния риск, включително този за кърмачето (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Няма клинични данни относно ефектите на Nexviadume върху фертилитета при хора. Проучванията при животни върху мишки не показват увреждане на фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nexviadume може да повлияе в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Тъй като замаяване, хипотония и сомнолентност са съобщавани като IAR, това може да повлияе способността за шофиране и работа с машини в деня на инфузията (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Сериозните нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Nexviadume, са респираторен дистрес и втрисане при 1,4% от пациентите и главоболие, диспнея, хипоксия, оток на езика, гадене, пруритус, уртикария, промяна в цвета на кожата, дискомфорт в гърдите, пирексия, повишено или понижено кръвно налягане, повишена телесна температура, ускорена сърдечна честота и намалена кислородна сатурация, всяка от реакциите при 0,7% от пациентите. Реакции на свръхчувствителност са съобщени при 60,6% от пациентите, анафилаксия при 2,8% и IAR при 39,4% от пациентите. Общо 4,9% от пациентите, получаващи Nexviadume в клинични проучвания, са прекратили окончателно лечението; 2,8% от пациентите са прекратили лечението поради всяко от следните събития, считани за свързани с Nexviadume: респираторен дистрес, дискомфорт в гърдите, замаяност, кашлица, гадене, зачервяване, очна хиперемия, уртикария и еритем.

Най-често съобщените нежелани лекарствени реакции (НЛР) (>5%) са пруритус (13,4%), гадене (12%), главоболие (10,6%), обрив (10,6%), уртикария (8,5%), втрисане (7,7%), умора (7,7%) и еритем (5,6%)

Сборният анализ за безопасност от 4 клинични проучвания (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO и LTS13769/NEO-EXT) включва общо 142 пациенти (118 възрастни и 24 педиатрични пациенти (1 педиатричен пациент е директно включен в отворения период на удължаване на проучване 1), лекувани с Nexviadume. Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Nexviadume в сборния анализ от клинични изпитвания, са изброени в таблица 2.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани реакции по системо-органен клас са представени в категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Поради малката популация пациенти, нежелана реакция, съобщена при 2-ма пациенти е класифицирана като честа. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с Nexviadyme, при сборен анализ на клинични изпитвания (N=142)

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Инфекции и инфестации	Нечести	Конюнктивит
Нарушения на имунната система	Много чести Чести	Свърхчувствителност Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Много чести Чести Чести Чести Чести Нечести	Главоболие Замаяност Тремор Сомнолентност Усещане за парене Парестезии
Нарушения на очите	Чести Чести Чести Чести Нечести	Очна хиперемия Хиперемия на конюнктивата Очен пруритус Оток на клепачите Увеличена лакримация
Сърдечни нарушения	Чести Нечести	Тахикардия Камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	Чести Чести Чести Чести Чести Чести	Хипертония Зачервяване Хипотония Цианоза Горещи вълни Бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести	Кашлица Диспнея Респираторен дистрес Дразнене на гърлото Орофарингеална болка Тахипнея Оток на ларинкса
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Нечести	Гадене Диария Повръщане Оток на устните Подут език Коремна болка Болка в горната част на корема Диспепсия Орална хипоестезия Орална парестезия Дисфагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести	Пруритус Обрив Уртикария Еритем Палмарен еритем Хиперхидроза Еритематозен обрив Сърбящ обрив Кожни плаки

	Нечести Нечести	Ангиоедем Промяна в цвета на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести Чести Чести Чести	Мускулни спазми Миалгия Болка в крайниците Болка в хълбока
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести	Умора Втрисане Дискомфорт в гърдите Болка Грипоподобно заболяване Болка на мястото на инфузията Пирексия Астения Оток на лицето Усещане за студ Усещане за горещина Мудност Лицева болка Хипертермия Екстравазация на мястото на инфузията Болка в става в близост до мястото на инфузията Обрив на мястото на инфузията Реакция на мястото на инфузията Уртикария на мястото на инфузията Локализиран оток Периферен оток
Изследвания	Чести Чести Чести Нечести Нечести Нечести Нечести	Повишено кръвно налягане Намалена кислородна сатурация Повишена телесна температура Ускорена сърдечна честота Патологични шумове при дишане Повишен фактор на комплемента Повишено ниво на имунни комплекси

Таблица 2 включва свързани с лечението нежелани събития, които се считат за биологично правдоподобно свързани с авалглюкозидаза алфа въз основа на КХП на алглюкозидаза алфа.

В едно сравнително проучване EFC14028/COMET 100 пациенти с LOPD (болест на Pompe с късно начало) на възраст от 16 до 78 години, които преди това не са били подлагани на ензимозаместваща терапия, са били лекувани с 20 mg/kg Nexviadyme (n = 51), или с 20 mg/kg алглюкозидаза алфа (n = 49). По време на двойнослепия активно-контролиран период от 49 седмици, сериозни нежелани реакции са съобщени при 2% от пациентите, лекувани с Nexviadyme и 6,1% от тези, лекувани с алглюкозидаза алфа. Общо 8,2% пациенти, получаващи алглюкозидаза алфа в проучването, са прекратили окончателно лечението поради нежелани реакции; нито един от пациентите от групата на Nexviadyme не е прекратил окончателно лечението. Най-често съобщаваните НЛР (> 5%) при пациенти, лекувани с Nexviadyme, са главоболие, гадене, сърбеж, уртикария и умора.

95-тимата пациенти, които са влезли в отворения период на удължаване на EFC14028/COMET, се състоят от 51 пациенти, които са продължили лечението с Nexviadyme, и 44 пациенти, които са преминали от алглюкозидаза алфа към Nexviadyme.

По време на отворения период на удължаване, сериозни нежелани реакции са съобщавани при 3 (5,8%) пациенти, продължили лечението с Nexviadyme през цялото проучване, и при 3 (6,8%) пациенти, които са преминали към Nexviadyme. Най-често съобщаваните нежелани реакции (>5%) при пациенти, продължили лечението с Nexviadyme по време на проучването, са гадене,

втрисане, еритем, пруритус и уртикария. Най-често съобщаваните нежелани реакции (>5%) при пациентите, преминали на Nexviadume, са сърбеж, обрив, главоболие, гадене, втрисане, умора, и уртикария.

Не са съобщавани нежелани реакции или IAR при допълнителния педиатричен пациент, включен директно в отворения период на удължаване.

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност (включително анафилаксия)

При сборен анализ за безопасност 86/142 (60,6%) пациенти са имали реакции на свръхчувствителност, включително 7/142 (4,9%) пациенти, които са съобщили за тежки реакции на свръхчувствителност, и 4/142 (2,8%) пациенти, които са имали анафилаксия. Някои от реакциите на свръхчувствителност са били IgE медиирани. Признаците и симптомите на анафилаксия включват оток на езика, хипотония, хипоксия, респираторен дистрес, напрежение в гръдния кош, генерализиран оток, генерализирано зачервяване, усещане за горещина, кашлица, замайване, дизартрия, стягане в гърлото, дисфагия, гадене, зачервяване на дланите, подута долна устна, отслабени дихателни тонове, зачервяване на стъпалата, подут език, сърбеж на дланите и стъпалата и кислородна десатурация. Симптомите на тежки реакции на свръхчувствителност включват оток на езика, дихателна недостатъчност, респираторен дистрес, генерализиран оток, еритем, уртикария и обрив.

Свързани с инфузията реакции (IAR)

При сборен анализ за безопасност, IAR са съобщени при приблизително 56/142 (39,4%) пациенти, лекувани с авалглюкозидаза алфа в клинични проучвания. Тежки IAR са съобщени при 6/142 (4,2%) пациенти, включително симптоми на респираторен дистрес, хипоксия, дискомфорт в гърдите, генерализиран оток, оток на езика, дисфагия, гадене, еритем, уртикария и повишено или понижено кръвно налягане. IAR, съобщени при повече от 1 пациент, включват респираторен дистрес, дискомфорт в гърдите, диспнея, кашлица, намалена кислородна сатурация, дразнене на гърлото, диспепсия, гадене, повръщане, диария, подуване на устните, подут език, еритем, палмарен еритем, обрив, еритематозен обрив, пруритус, уртикария, хиперхидроза, кожни плаки, очна хиперемия, оток на клепачите, оток на лицето, повишено или понижено кръвно налягане, тахикардия, главоболие, замаяност, тремор, усещане за парене, болка (включително болка в крайник, болка в горната част на корема, орофарингеална болка и болка в хълбока), сънливост, мудност, умора, пирексия, грипоподобно заболяване, втрисане, зачервяване, усещане за горещина или студ, цианоза и бледност.

По-голямата част от IAR са оценени като леки до умерени.

В сравнителното проучване EFC14028/COMET по-малък брой пациенти с LOPD в групата на авалглюкозидаза алфа съобщават поне 1 IAR (13/51 [25,5%]) в сравнение с групата на алглюкозидаза алфа (16/49 [32,7%]). Няма съобщения за тежки IAR при пациентите в групата на авалглюкозидаза алфа, а такива са съобщени при 2 пациенти в групата на алглюкозидаза алфа (замайване, зрително увреждане, хипотония, диспнея, студена пот и втрисане). Най-често съобщените нежелани реакции в хода на лечението (>2 пациенти) в групата на авалглюкозидаза алфа са сърбеж (7,8%) и уртикария (5,9%), а в групата на алглюкозидаза алфа са гадене (8,2%), сърбеж (8,2%) и зачервяване (6,1%). По-голямата част от IAR са леки по тежест, съобщени при 7 (13,7%) пациенти в групата на авалглюкозидаза алфа и 10 (20,4%) пациенти в групата на алглюкозидаза алфа).

По време на отворения период на удължаване IAR са съобщени при 12 (23,5%) пациенти, продължили лечението с Nexviadume по време на проучването; IAR, съобщени при повече от 1 пациент са гадене, втрисане, еритем, пруритус, пирексия, уртикария, обрив и очна хиперемия. IAR са съобщени при 22 (50%) пациенти, преминали на Nexviadume; IAR съобщени при повече от 1 пациент, са пруритус, главоболие, обрив, гадене, втрисане, умора, уртикария, респираторен дистрес, усещане за студ, дискомфорт в гърдите, еритем, еритематозен обрив, сърбящ обрив, кожни плаки, усещане за парене, оток на устните и подут език. Броят на IAR и в двете групи намалява с времето.

Имуногенност

Честотата на ADA отговор спрямо авалглюкозидаза алфа при лекувани с Nexviadyme пациенти с болест на Pompe е показана в таблица 3. Медианата на времето до сероконверсия е 8,3 седмици.

При нелекувани възрастни пациенти, поява на IAR се наблюдава както при ADA-положителни, така и при ADA-отрицателни пациенти. Повишаване на честотата на IAR и свръхчувствителност е наблюдавана при по-високи титри на IgG ADA. При пациенти, които не са лекувани преди това, се наблюдава тенденция за увеличаване на честотата на IAR с увеличаване на титрите на ADA, като най-високата честота на IAR (69,2%) се съобщава при високия диапазон на пиковите титри на ADA $\geq 12\ 800$, в сравнение с честота 33,3% при пациенти с междинен ADA титър 1 600-6 400, честота 14,3% при тези с нисък ADA титър 100-800 и честота 33,3% при тези, които са ADA отрицателни (33,3%). При възрастни пациенти, лекувани преди това с ензимозаместваща терапия (ЕЗТ), честотата на възникване на IAR и свръхчувствителност е по-висока при пациенти, които са развили ADA в хода на лечението, в сравнение с пациентите, които са ADA отрицателни. Един (1) нелекуван пациент и 1 лекуван преди това пациент са развили анафилаксия. Честотата на възникване на IAR е сходна при педиатричните пациенти с ADA положителен и отрицателен статус. Един педиатричен пациент, лекуван преди това развива анафилаксия (вж. точка 4.4).

В клиничното проучване EFC14028/COMET 81 от 96 (84,4%) пациенти са развили ADA, възникнали в хода на лечението. Мнозинството от пациентите са развили ADA с ниски до умерени титри, като при 7 пациенти са съобщени високи задържащи се титри на антитела (High Sustained Antibody Titres, HSAT) на Nexviadyme. Оценката за кръстосана реактивност на ADA на 49-та седмица показва, че пациентите генерират антитела, които са кръстосано реактивни към алглюкозидаза алфа и Nexviadyme, открити при 3 (5,9%) пациенти. Променливо влияние върху ФК, ФД и показателите за ефикасност е наблюдавано при пациенти с висок титър, но при повечето пациенти няма клинично значим ефект на ADA върху ефикасността (вж. точка 5.2).

Таблица 3 – Честота на поява на ADA в хода на лечението при популацията пациенти с LOPD и IOPD

	Nexviadyme			
	Нелекувани пациенти Авалглюкозидаза алфа ADA ^a	Лекувани пациенти ^b Авалглюкозидаза алфа ADA		
	Възрастни 20 mg/kg през седмица	Възрастни 20 mg/kg през седмица	Деца 20 mg/kg през седмица	Деца 40 mg/kg през седмица
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA на изходно ниво	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Възникнали в хода на лечението ADA	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Неутрализиращи антитела				
И двата вида NAb	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Само инхибиране на ензимната активност	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Само инхибиране на ъптейка на ензима	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Включва двама педиатрични пациенти

^b Лекувани преди това пациенти, получавали лечение с алглюкозидаза алфа преди или по време на клиничното проучване в граници 0,9-9,9 години за възрастни пациенти и 0,6-11,8 години за педиатрични пациенти.

^в Не е определено

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени от клинични проучвания при педиатричната популация (19 педиатрични пациенти с IOPD на възраст между 1-12 години (средна възраст 6,8 години) и двама педиатрични пациенти (на 9 и 16 години) с LOPD), са подобни на тези, съобщени при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Прекомерната скорост на инфузия Nexviadyme може да доведе до горещи вълни. В клинично проучване педиатричните пациенти са получавали дози до 40 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици и не са установени специфични признаци и симптоми след по-високите дози. За овладяване на нежеланите реакции вижте точки 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма - ензими, АТС код: A16AB22

Механизъм на действие

Авалглюкозидаза алфа е рекомбинантна човешка кисела α -глюкозидаза (rhGAA), която осигурява екзогенен източник на GAA. Авалглюкозидаза алфа е модификация на алглюкозидаза алфа, при която приблизително 7 хексаманозни структури, всяка от които съдържа 2 терминални края маноза-6-фосфат (bis-M6P), са конюгирани с окислени остатъци на сialова киселина върху алглюкозидаза алфа. Авалглюкозидаза алфа има 15-кратно увеличение на маноза-6-фосфат (M6P) участъците, в сравнение с алглюкозидаза алфа. Установено е, че свързването с M6P рецепторите на клетъчната повърхност се осъществява чрез въглехидратни групи върху молекулата на GAA, след което се интернализира и транспортира в лизозомите, където претърпява протеолитично разцепване, водещо до повишена ензимна активност за разграждане на гликогена.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания при пациенти с LOPD

Проучване 1, EFC14028/COMET, е многонационално, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на Nexviadyme и алглюкозидаза алфа при 100 нелекувани преди това пациенти с LOPD на възраст от 16 до 78 години при започване на лечението. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 въз основа на изходния форсиран витален капацитет (ФВК), пол, възраст и държава, да получават 20 mg/kg Nexviadyme или алглюкозидаза алфа веднъж на всеки 2 седмици в продължение на 12 месеца (49 седмици).

Проучване 1 включва отворен период на удължаване на лечението, при който всички пациенти в рамките на алглюкозидаза алфа са преминали на Nexviadyme и са продължили лечението най-малко до седмица 145. Общо 95 пациенти са влезли в отворения период (51 от рамките на Nexviadyme и 44 от рамките на алглюкозидаза алфа). Допълнителен педиатричен пациент е включен директно в периода на удължаване на лечение с Nexviadyme.

Първичната крайна точка на проучване 1 е промяната във ФВК % прогнозна стойност в изправено положение от изходното ниво до 12 месеца (седмица 49). На 49-та седмица промяната в средните стойности по метода на LS (SE) при ФВК % прогнозна стойност при пациенти, лекувани с Nexviadyme и алглюкозидаза алфа, е съответно 2,89% (0,88) и 0,46% (0,93). Клинично значимата разлика в средните стойности по метода на LS 2,43% (95% CI: -0,13, 4,99) при ФВК % прогнозна стойност между Nexviadyme и алглюкозидаза алфа надвишава предварително определената граница за неинфериорност -1,1 и постига статистическа неинфериорност ($p = 0,0074$). Проучването не показва статистическа значимост за превъзходство ($p = 0,0626$) и изследването на вторичните крайни точки е извършено без корекция за множественост.

Резултатите за първичната крайна точка са описани подробно в таблица 4.

За пациентите, които са преминали от алглокозидаза алфа към лечение с Nexviadyme след седмица 49, промяна в средните стойности по метода на LS в прогнозната стойност на FVC % от седмица 49 до седмица 145 е 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32; 2,95). Наблюдава се стабилизиране на прогнозирания FVC%, поддържан след преминаването към Nexviadyme в групата на алглокозидаза алфа със стойности, подобни на тези при групата на Nexviadyme на седмица 145. Пациентите, които са продължили в рамото на Nexviadyme, поддържат подобрене в прогнозирания FVC % в сравнение с изходното ниво.

Таблица 4 - Промяна в средните стойности по метода на LS от изходното ниво до седмица 49 при ФБК % прогнозна стойност в изправено положение

		Nexviadyme (n=51)	Алглокозидаза алфа (n=49)
Форсиран витален капацитет % прогнозна стойност в изправено положение			
Изходно ниво преди лечението	Средна (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Седмица 13	Промяна в средните стойности по метода на LS (SE) от изходното ниво	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Седмица 25	Промяна в средните стойности по метода на LS (SE) от изходното ниво	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Седмица 37	Промяна в средните стойности по метода на LS (SE) от изходното ниво	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Седмица 49 Изчислена промяна от изходно ниво до седмица 49 (MMRM)	Средна (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
	Промяна на средните стойности по метода на LS (SE) от изходното ниво	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Изчислена разлика между групите в промяната от изходното ниво до седмица 49 (MMRM)	LS средна (95% CI) р-стойност ^б р-стойност ^в	2,43 ^a (-0,13,4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: смесен модел с многократни измервания

^a Въз основа на MMRM модел; моделът включва изходен ФБК % прогнозна стойност (като непрекъсната променлива), пол, възраст (в години на изходно ниво), група на лечение, визита, термин за взаимодействие между групата на лечение и визитата като фиксирани ефекти.

^б Граница на неинфериорност -1,1%

^в Превъзходство не е постигнато

Основната вторична крайна точка на проучване 1 е промяна в общото изминато с ходене разстояние за 6 минути (6-минутен тест с ходене, 6MWT) от изходното ниво до 12-ия месец (седмица 49). На 49-та седмица промяна в средните стойности по метода на LS от изходното ниво (SE) в 6MWT при пациенти, лекувани с Nexviadyme и алглокозидаза алфа, е съответно

32,21 m (9,93) и 2,19 m (10,40). LS средната разлика 30,01 m (95% CI: 1,33;58,69) показва числено подобрене при Nexviadyme в сравнение с алглукозидаза алфа. Резултатите за 6MWT са описани подробно в таблица 5.

За пациенти, които са преминали от лечение с алглукозидаза алфа към лечение с Nexviadyme след 49-та седмица, промяната в средните стойности по метода на LS в 6MWT (изминато разстояние в метри) от седмица 49 до седмица 145 е -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2; 18,7. На седмица 145 се наблюдава стабилизиране на 6MWT след преминаване от групата на алглукозидаза алфа към Nexviadyme. Участниците в групата на Nexviadyme поддържат подобреното в сравнение с изходното ниво.

Допълнителни вторични крайни точки на проучването са максимално инспираторно налягане (MIP), максимално експираторно налягане (MEP), обобщен скор при ръчна динамометрия (hand-held dynamometry, HND), общ скор от бърз тест за двигателна функция (quick motor function test, QMFT) и SF-12 (въпросник за оценка на свързаното със здравето качество на живот, скорове по физически и психически компонент). Резултатите за тези крайни точки са описани подробно в таблица 5.

При нелекувани преди това пациенти с LOPD на възраст между 16 и 78 години, които са започнали с Nexviadyme 20 mg/kg през седмица, средната процентна (SD) промяна в хексозните тетразахариди в урината спрямо изходното ниво е съответно -53,90% (24,03), което се поддържа до седмица 145 на -53,35% (72,73) при пациенти, които са продължили лечение с Nexviadyme. При пациенти, които са започнали с алглукозидаза алфа 20 mg/kg през седмица, средната процентна промяна (SD) в хексозните тетразахариди в урината от изходното ниво до седмица 49 е 10,8% (32,33), допълнително намалена до -48,04% (41,97) на седмица 145 след преминаване от алглукозидаза алфа към Nexviadyme.

Таблица 5 – Промяна в средните стойности по метода на LS от изходното ниво до седмица 49 за допълнителните вторични крайни точки

Крайна точка	Nexviadyme Промяна в средните стойности по метода на LS (SE)	Алглукозидаза алфа Промяна в средните стойности по метода на LS (SE)	LS средна разлика (95% CI)
Разстояние, изминато при 6-минутен тест с ходене (6MWT) (метри) ^{a,б}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Максимално инспираторно налягане (MIP) (% прогнозна стойност) ^в	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Максимално експираторно налягане (% прогнозна стойност) ^в	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Обобщени скорове при ръчна динамометрия (HND)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Общ скор от бърз тест за двигателна функция (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Въпросник за свързаното със здравето качество на живот (SF-12)	PCS ^г скор: 237 (0,99) MCS ^г скор: 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13, 3,67) 2,12 (-1,46, 5,69)

^a ^гMMRM моделът за разстоянието при 6MWT се коригира за изходен ФВК % прогнозна стойност и 6MWT на изходно ниво (изминато разстояние с ходене в метри), възраст (в години, на изходно ниво), пол, група на лечение, визита и взаимодействие на лечението и визитата, като фиксирани ефекти.

^б Промяната в средните стойности по метода на LS (SE) от изходното ниво на седмици 13, 25 и 37 е съответно 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) и 28,43 (9,06) в групата на авалглукозидаза алфа, и съответно 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) и 15,49 (9,48), в групата на алглукозидаза алфа.

^b *Post hoc* анализ на чувствителността, изключващ 4 пациенти (по 2 във всяка група на лечение) с изходни стойности на MIP и MEP над физиологичните граници.

^c Резюме на физическия компонент.

^d Резюме на психическия компонент.

В открито, неконтролирано проучване при пациенти с LOPD ФВК % прогнозна стойност и 6MWT показват запазване на ефекта по време на продължителното лечение с авалглюкозидаза алфа 20 mg/kg през седмица до 6 години.

Клинично проучване при пациенти с IOPD

Проучване 2, АСТ14132/mini-COMET, е многоетапно, фаза 2, открито, многоцентрово, многонационално кохортно проучване с многократно приложение на възходяща доза Nexviadyme при педиатрични пациенти с IOPD (на възраст 1-12 години), които показват клинично влошаване или неоптимален клиничен отговор по време на лечение с алглюкозидаза алфа. Проучването включва общо 22 пациенти. В кохорта 1 са били включени 6 пациенти, които са показали клинично влошаване и са получавали 20 mg/kg през седмица в продължение на 25 седмици, в кохорта 2 са били включени 5 пациенти, които са показали клинично влошаване и са получавали 40 mg/kg през седмица в продължение на 25 седмици, а в кохорта 3 са били включени 11 пациенти, които са показали неоптимален отговор и са получавали Nexviadyme в доза 40 mg/kg през седмица в продължение на 25 седмици (5 пациенти) или алглюкозидаза алфа в тяхната установена доза преди проучването (варираща между 20 mg/kg през седмица и 40 mg/kg седмично) в продължение на 25 седмици (6 пациенти).

Първичната цел на проучване 2 е да се оцени безопасността и поносимостта на приложението на Nexviadyme. Вторичната цел е да се определи ефикасността на Nexviadyme. Данните показват стабилизиране или подобрене на резултатите за ефикасност при теста за класификация на общата двигателна функция-88 (GMFM-88), бърз тест за двигателна функция (QMFT), инвенторна скала за педиатрична оценка на инвалидността при Pompe (Pompe-PEDI), Z-скор на масата на лявата камера (LVM), измервания на позицията на клепачите при пациенти, които преди това са имали клинично влошаване, или са били недостатъчно контролирани с алглюкозидаза алфа. Ефектът от лечението е по-изразен при 40 mg/kg през седмица, в сравнение с 20 mg/kg през седмица. Двама от шест пациенти, лекувани с Nexviadyme в доза 20 mg/kg през седмица (кохорта 1), са показали по-нататъшно клинично влошаване и са получили увеличение на дозата от 20 на 40 mg/kg през седмица съответно на 55 и 61 седмица. Всички пациенти, които са получавали 40 mg/kg през седмица, са запазили тази доза по време на проучването, без допълнително клинично влошаване.

При педиатрични пациенти с IOPD (<18-годишна възраст), лекувани с Nexviadyme в доза 40 mg/kg през седмица, които са показали клинично влошаване (кохорта 2) или неоптимален клиничен отговор (кохорта 3), докато са провеждали лечение с алглюкозидаза алфа, средната процентна (SD) промяна в хексозните тетразахариди в урината спрямо изходното ниво е съответно -40,97% (16,72) и -37,48% (17,16), след 6 месеца. При пациенти, които преди това са имали влошаване, лекувани с Nexviadyme в доза 20 mg/kg през седмица, средната (SD) процентна промяна е 0,34% (42,09).

Дългосрочните ефекти от лечението с Nexviadyme са оценени при 10 пациенти на седмица 49, 8 пациенти на седмица 73 и 3 пациенти на седмица 97. При пациенти с IOPD, които преди това са имали клинично влошаване с алглюкозидаза алфа, ефикасността върху специфичните показатели на клинично влошаване, включително двигателна функция, сърдечна маса на лявата камера и измервания на позицията на клепачите се запазва в продължение на 2 години.

Педиатрична популация

Деветнадесет педиатрични пациенти на възраст от 1 до 12 години с IOPD, лекувани преди това с алглюкозидаза алфа, са лекувани с Nexviadyme (вж. точки 4.2 и 4.8) и двама педиатрични пациенти на възраст 9 и 16 години с LOPD са лекувани с Nexviadyme.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Nexviadyme в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на болест на Pompe (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Pompe регистър

Медицинските или здравни специалисти се насърчават да регистрират диагностицираните с болест на Pompe пациенти на www.registrynxt.com. Данните за пациентите ще бъдат събирани анонимно в този регистър. Целите на Pompe регистъра са да се подобри разбирането на болестта на Pompe и да се наблюдават пациентите и тяхното повлияване от ензимозаместващата терапия с времето, с крайната цел да се подобрят клиничните резултати на тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пациенти с болест на Pompe с късно начало (LOPD)

Фармакокинетиката на авалглюкозидаза алфа е оценена в популационен анализ на 75 пациенти с LOPD на възраст от 16 до 78 години, които са получавали 5 до 20 mg/kg авалглюкозидаза алфа през седмица.

Пациенти с инфантилна форма на болестта на Pompe (IOPD)

Фармакокинетиката на авалглюкозидаза алфа е характеризирана при 16 пациенти на възраст от 1 до 12 години, лекувани с авалглюкозидаза алфа, което включва 6 пациенти, лекувани с 20 mg/kg и 10 пациенти, лекувани с дози 40 mg/kg през седмица. Всички пациенти са получавали лечение преди това.

Абсорбция

При пациенти с LOPD за 4-часова интравенозна инфузия на 20 mg/kg през седмица средната C_{max} и средната AUC_{2W} са съответно 273 $\mu\text{g/ml}$ (24%) и 1220 $\mu\text{g h/ml}$ (29%).

При пациенти с IOPD, за 4-часова интравенозна инфузия на 20 mg/kg през седмица и 7-часова интравенозна инфузия на 40 mg/kg през седмица, средната C_{max} варира от 175 до 189 $\mu\text{g/ml}$ за доза 20 mg/kg и 205 до 403 $\mu\text{g/ml}$ за доза 40 mg/kg. Средната AUC_{2W} варира от 805 до 923 $\mu\text{g hr/ml}$ за дозата 20 mg/kg и 1720 до 2630 $\mu\text{g hr/ml}$ за дозата 40 mg/kg.

Разпределение

При пациенти с LOPD стандартният популационен ФК модел прогнозира обем на разпределение в централния компартимент на авалглюкозидаза алфа 3,4 l.

При пациенти с IOPD, лекувани с авалглюкозидаза алфа 20 mg/kg и 40 mg/kg през седмица, средният обем на разпределение в стационарно състояние варира между 3,5 до 5,4 l.

Елиминиране

При пациенти с LOPD стандартният популационен ФК модел прогнозира линеен клирънс 0,87 l/h. След 20 mg/kg през седмица, средният плазмен елиминационен полуживот е 1,55 часа.

При пациенти с IOPD, лекувани с авалглюкозидаза алфа 20 mg/kg и 40 mg/kg през седмица, средният плазмен клирънс варира от 0,53 до 0,70 l/h, а средният плазмен елиминационен полуживот от 0,60 до 1,19 часа.

Линейност/нелинейност

Експозицията на авалглюкозидаза алфа се увеличава пропорционално на дозата от 5 до 20 mg/kg при пациенти с LOPD и от 20 до 40 mg/kg при пациенти с IOPD. Не се наблюдава кумулиране след приложение през седмица.

Имуногенност

В проучване 1, EFC14028/COMET, 95,2% (59 от 62 пациенти), получаващи Nexviadyme, развиват ADA, възникнали в хода на лечението. Предвид вариабилността на ADA отговора, не се наблюдава ясна тенденция към пиков титър на ADA и влияние върху ФК при пациентите на седмица 49.

Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с LOPD показват, че телесното тегло, възрастта и полът не оказват значително влияние върху фармакокинетиката на авалглюкозидаза алфа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на авалглюкозидаза алфа не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не е проведено официално проучване на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на авалглюкозидаза алфа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от 75 пациенти с LOPD, получаващи 20 mg/kg, включително 6 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация: 60 до 89 ml/min на изходно ниво), не е наблюдаван значим ефект на бъбречното увреждане върху експозицията на авалглюкозидаза алфа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, които включват фармакологични крайни точки за безопасност.

Авалглюкозидаза алфа не причинява нежелани ефекти при комбинирано проучване за фертилитета при мъжки и женски индивиди при мишки до 50 mg/kg интравенозно през ден (9,4 пъти AUC в стационарно състояние при хора при препоръчителната доза 20 mg/kg на две седмици при пациенти с LOPD) (вж. точка 4.6).

В проучване за ембриофетална токсичност при мишки, приложението на авалглюкозидаза при най-високата доза 50 mg/kg/ден (17 пъти AUC в стационарно състояние при хора при препоръчителната доза 20 mg/kg на две седмици при пациенти с LOPD) е причинило повишена постимплантационна загуба и среден брой късни резорбции. Не са наблюдавани ефекти при 20 mg/kg/ден (4,8 пъти AUC в стационарно състояние при хора при препоръчителната доза 20 mg/kg на две седмици при пациенти с LOPD). Авалглюкозидаза алфа не преминава през плацентата при мишки, което предполага, че ембриофеталните ефекти при 50 mg/kg/ден са свързани с токсичност при майката поради имунологичния отговор. Не са наблюдавани малформации или вариации в развитието.

Не са наблюдавани нежелани ефекти в проучване за ембриофетална токсичност при зайци, на които е прилагана авалглюкозидаза алфа до 100 mg/kg/ден интравенозно (91 пъти AUC в стационарно състояние при хора при препоръчителната доза 20 mg/kg на две седмици при пациенти с LOPD).

Не са наблюдавани нежелани ефекти в проучване за токсичност за пре- и постнаталното развитие при мишки след приложение на авалглюкозидаза алфа веднъж през ден. NOAEL за репродуктивната функция на майките и за жизнеспособност и растеж на потомството е 50 mg/kg през ден интравенозно.

При ювенилни мишки авалглюкозидаза алфа обикновено се понася добре след приложение в продължение на 9 седмици при дози до 100 mg/kg през седмица интравенозно (~ 2 до 5 пъти AUC в стационарно състояние при хора при препоръчителната доза 40 mg/kg на две седмици при пациенти с IOPD). Въпреки това най-високата доза, тествана при ювенилни животни, не е достатъчна, за да се отхвърли потенциалният риск за пациенти с IOPD при 40 mg/kg въз основа на границата на експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Глицин
Манитол
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 4 години

Реконституиран лекарствен продукт

След реконституиране химична, физична и микробиологична стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 2°C - 8°C.

От микробиологична гледна точка реконституираният продукт трябва да се използва веднага.

Ако не се използва за разреждане веднага, периодът и условията на съхранение преди разреждането са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2°C - 8°C.

Разреден лекарствен продукт

След разреждане химична, физична и микробиологична стабилност в периода на използване е доказана между 0,5 mg/ml и 4 mg/ml за 24 часа при 2°C - 8°C, последвано от 9 часа при стайна температура (до 25°C), включително времето за инфузия. Използвайте асептична техника.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, последвано от 9 часа при стайна температура (до 25°C), включително времето за инфузия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (еластомерна гума), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа 1, 5, 10 или 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите са само за еднократна употреба.

Реконституиране

По време на реконституирането трябва да се използва асептична техника.

1. Броят на флаконите, предназначени да бъдат реконституирани, трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент и препоръчителната доза 20 mg/kg или 40 mg/kg.
Тегло на пациента (kg) $\times$ доза (mg/kg) = доза на пациента (в mg). Дозата на пациента (в mg), разделена на 100 mg/флакон = брой флакони за реконституиране. Ако броят на флаконите не е цяло число, той трябва да бъде закръглен до следващото цяло число.
Пример: Тегло на пациента (16 kg) $\times$ доза (20 mg/kg) = доза на пациента (320 mg). 320 mg, разделени на 100 mg/флакон = 3,2 флакона; следователно трябва да се реконституират 4 флакона.
Пример: Тегло на пациента (16 kg) $\times$ доза (40 mg/kg) = доза на пациента (640 mg). 640 mg, разделени на 100 mg/флакон = 6,4 флакона; следователно трябва да се реконституират 7 флакона.
2. Необходимият брой флакони за инфузията трябва да се извадят от хладилника и да се оставят за около 30 минути да достигнат стайна температура.
3. Всеки флакон трябва да се реконституира чрез бавно инжектиране на 10,0 ml вода за инжекции във всеки флакон. Във всеки флакон ще се получи концентрация 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Трябва да се избягва силното впръскване на вода за инжекции върху праха и образуването на пяна. Впръскването се извършва чрез бавно капково добавяне на вода за инжекции по стената на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах. Всеки флакон трябва да се наклони и да се завърти внимателно, за да се разтвори лиофилизирания прах. Не трябва да се обръща, да се върти или разклаща.
4. Трябва да се извърши незабавна визуална проверка на реконституираните флакони за наличие на частици и промяна на цвета. Ако при незабавната проверка се наблюдават частици или ако разтворът е с променен цвят, реконституираният лекарствен продукт не трябва да се използва. Флаконът трябва да се остави, за да се разтвори прахът.

Разреждане

5. Реконституираният разтвор трябва да се разрежи в 5% разтвор на глюкоза до достигане на крайна концентрация 0,5 mg/ml до 4 mg/ml. Вижте таблица 6 за препоръчителния общ обем на инфузията въз основа на теглото на пациента.
6. Обемът на реконституирания разтвор от всеки флакон трябва да се изтегля бавно (изчислен според теглото на пациента).
7. Реконституираният разтвор трябва да се добавя бавно и директно в 5% разтвор на глюкоза. Трябва да се избягва образуването на пяна или разбъркване на инфузионния сак. Вкарването на въздух в инфузионния сак трябва да се избягва.
8. За да се смеси разтворът в инфузионния сак, внимателно обръщайте или размаквайте инфузионния сак. Сакът не трябва да се разклаща.
9. За да се избегне прилагането на неволно въведени частици по време на приготвянето на интравенозната доза, препоръчително е за приложение на Nexviadume да се използва система с 0,2 μ m филтър с ниско свързване на протеини. След като инфузията завърши, интравенозната система трябва да се промие с 5% разтвор на глюкоза.

10. Nexviadyme не трябва да се инфузира през една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

Таблица 6 - Предвидени обеми на интравенозна инфузия за приложение на Nexviadyme според теглото на пациента при доза 20 и 40 mg/kg

Диапазон на теглото на пациента (kg)	Общ обем на инфузия за 20 mg/kg (ml)	Общ обем на инфузия за 40 mg/kg (ml)
1,25 до 5	50	50
5,1 до 10	50	100
10,1 до 20	100	200
20,1 до 30	150	300
30,1 до 35	200	400
35,1 до 50	250	500
50,1 до 60	300	600
60,1 до 100	500	1000
100,1 до 120	600	1200
120,1 до 140	700	1400
140,1 до 160	800	1600
160,1 до 180	900	1800
180,1 до 200	1000	2000

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1579/001
EU/1/21/1579/002
EU/1/21/1579/003
EU/1/21/1579/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Белгия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Limited,
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този лекарствен продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Nexviadume във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще съгласува с националните компетентни органи

съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата. Обучителната програма има за цел повишаване на осведомеността относно услугата за имунно проследяване и подпомагане на правилното и безопасно приложение на продукта в домашни условия.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която Nexviadyme е на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Nexviadyme, ще бъдат снабдени със следния обучителен пакет, който ще се разпространява чрез професионалните органи:

- Ръководство за медицинските специалисти за услугата за имунно проследяване
- Ръководство за медицинските специалисти за инфузия в домашни условия

Ръководството за медицинските специалисти за услугата за имунно проследяване включва следните основни елементи:

- Препоръки за изследване:
 - Силно се препоръчва вземането на изходни серумни проби преди първата инфузия.
 - Титрите на имуноглобулин G (IgG) антитела трябва редовно да се проследяват и да се обмисли изследване за IgG антилекарствени антитела (ADA), ако пациентите не се повлияват от терапията.
 - Лекуваните пациенти могат да бъдат изследвани за инхибиторни антитела, ако получат намаляване на клиничната полза въпреки продължителното лечение с Nexviadyme.
 - Имунологично изследване поради нежелани събития, включително IgG и имуноглобулин E (IgE) ADA трябва да се има предвид при пациенти, изложени на риск от алергична реакция, или предишна анафилактична реакция към Myozyme (алглокозидаза алфа).
 - Имунологично изследване поради нежелани събития също трябва да се има предвид при пациенти, които получават умерени/тежки или рецидивирани реакции, свързани с инфузията (IAR), предполагащи реакции на свръхчувствителност, анафилактични реакции.
- Практически указания относно услугата за изследване и данни за контакт
 - Описание на услугите за изследване: налични тестове, показания за изследване, вид на пробата, честота на изследване, време за взимане на пробата
 - Процедура за изследване: диаграма, обобщаваща основните стъпки за медицинските специалисти, заявяващи специални услуги за изследване

Ръководството за медицинските специалисти за инфузия в домашни условия, което ще служи като документ за обучение на медицинските специалисти, които ще провеждат инфузията в домашни условия, съдържа следните основни елементи:

- Изисквания и организация на инфузията в домашни условия, включително оборудване, премедикация и спешно лечение.
- Подробности за подготовката и приложението на Nexviadyme, включително всички етапи на подготовка, реконституиране, разреждане и приложение.
- Медицинска оценка на пациента преди приложение на инфузията в домашни условия.
- Информация за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, и препоръчителни действия за лечението на НЛР при поява на симптоми.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexviadyme 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
авалглюкозидаза алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg авалглюкозидаза алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Глицин
Манитол
Полисорбат 80

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
5 флакона
10 флакона
25 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва веднага след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1579/001 1 флакон
EU/1/21/1579/002 5 флакон
EU/1/21/1579/003 10 флакон
EU/1/21/1579/004 25 флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nexviadyme 100 mg прах за концентрат
авалглюкозидаза алфа
Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Sanofi B.V.-NL

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Nexviadyme 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор авалглюкозидаза алфа (avalglucosidase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nexviadyme и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Nexviadyme
3. Как се прилага Nexviadyme
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nexviadyme
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nexviadyme и за какво се използва

Какво представлява Nexviadyme

Nexviadyme съдържа ензим, наречен авалглюкозидаза алфа – това е копие на естествения ензим, наречен кисела алфа-глюкозидаза, който липсва при хора с болест на Помпе.

За какво се използва Nexviadyme

Nexviadyme се използва за лечение на хора от всички възрасти, които имат болест на Помпе.

Хората с болест на Помпе имат ниски нива на ензима кисела алфа-глюкозидаза. Този ензим помага за контролиране на нивата на гликоген (вид въглехидрат) в организма. Гликогенът осигурява енергия на организма, но при болестта на Помпе високите нива на гликоген водят до натрупването му в различни мускули и увреждането им. Лекарството замества липсващия ензим, за да може организма да намали натрупването на гликоген.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Nexviadyme

Не използвайте Nexviadyme

Ако сте имали животозастрашаващи алергични реакции (свръхчувствителност) към авалглюкозидаза алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) и тези реакции се появят отново след спиране и повторно прилагане на лекарството.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Nexviadyme.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако лечението с Nexviadyme причинява:

- алергични реакции, включително анафилаксия (тежка алерична реакция) – за симптомите вижте „Възможни нежелани реакции“ по-долу

- реакции свързани с инфузията, докато Ви прилагат лекарството или няколко часа след това - за симптомите вижте „Възможни нежелани реакции“ по-долу

Уведомете Вашия лекар също, ако имате подуване на краката или обширен оток на тялото. Вашият лекар ще реши дали инфузията Nexviadyme трябва да се спре и ще Ви назначи подходящо медикаментозно лечение. Вашият лекар ще прецени също дали може да продължите да приемате авалглюкозидаза алфа.

Други лекарства и Nexviadyme

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Няма информация за употребата на Nexviadyme от бременни жени. Не трябва да получавате Nexviadyme по време на бременността, освен ако Вашият лекар не го препоръча изрично. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали може да използвате Nexviadyme, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Nexviadyme може да повлияе в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Тъй като може да се появят замаяване, ниско кръвно налягане или сънливост като реакции свързани с инфузията, това може да повлияе способността Ви да шофирате или да работите с машини в деня на инфузията.

3. Как се прилага Nexviadyme

Nexviadyme ще Ви се прилага под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на болестта на Помпе.

Може да Ви се дадат други лекарства преди приложението на Nexviadyme, за да се намалят някои нежелани реакции. Такива лекарства включват антихистамин, стероид и лекарство (например парацетамол) за понижаване на температурата.

Дозата Nexviadyme е базирана на телесното Ви тегло и ще се прилага веднъж на всеки 2 седмици.

- Препоръчителната доза Nexviadyme е 20 mg/kg телесно тегло.

Инфузия в домашни условия

Вашият лекар може да прецени, че може да получавате инфузията Nexviadyme в домашни условия, ако е безопасно и удобно да се направи това. Ако получите някакви нежелани реакции по време на инфузия Nexviadyme, специалистът, извършващ инфузията в дома Ви, може да спре инфузията и да започне подходящо медикаментозно лечение.

Указания за правилна употреба

Nexviadyme се прилага капково във вена (интравенозна инфузия). Доставка се на медицинските специалисти като прах за смесване със серилна вода и последващо разреждане с глюкоза преди вливане.

Ако сте получили повече от необходимата доза Nexviadyme

Прекомерната скорост на инфузия Nexviadyme може да предизвика топли вълни.

Ако сте пропуснали да използвате Nexviadyme

Ако сте пропуснали инфузия, моля, свържете се с Вашия лекар. Ако имате допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на Nexviadyme

Говорете с Вашия лекар, ако желаете да спрете лечението с Nexviadyme. Симптомите на заболяването Ви може да се влошат, ако спрете лечението.

4. Възможни нежелани реакции

Нежеланите реакции се появяват главно, докато пациентите получават инфузията Nexviadyme или скоро след това. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако получите реакция, свързана с инфузията или алергична реакция. Вашият лекар може да Ви даде лекарства преди инфузията, за да предотврати тези реакции.

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите, свързани с инфузията, са предимно леки или умерени. Симптомите на реакции, свързани с инфузията включват дискомфорт в гърдите, повишено кръвно налягане, ускорена сърдечна честота, втрисане, кашлица, диария, умора, главоболие, грипоподобно заболяване, гадене, повръщане, зачервяване на очите, болка в ръцете и краката, зачервяване на кожата, сърбеж по кожата, обрив и уртикария.

Алергични реакции

Алергичните реакции могат да включва симптоми като затруднено дишане, напрежение в гърдите, зачервяване, кашлица, замайване, гадене, зачервяване на дланите и стъпалата, сърбеж по дланите и стъпалата, подуване на долната устна и езика, ниско ниво на кислород в кръвта и обрив.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Свръхчувствителност
- Главоболие
- Гадене
- Сърбеж по кожата
- Обрив

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Анафилаксия (тежка алергична реакция)
- Замаяност
- Сънливост
- Тремор (треперене)
- Усещане за парене
- Зачервяване на очите
- Сърбеж на очите
- Оток на клепачите
- Учестен пулс
- Зачервяване
- Повишено кръвно налягане
- Понижено кръвно налягане
- Посиняване на кожата и устните
- Топли вълни
- Бледа кожа
- Кашлица
- Затруднено дишане
- Дразнене на гърлото

- Болка в устата и гърлото
- Диария
- Повръщане
- Подуване на устните
- Подуване на езика
- Абдоминална (коремна) болка
- Абдоминална (коремна) болка в горната част
- Лошо храносмилане
- Уртикария
- Зачервяване на ръцете
- Зачервяване на кожата
- Червен обрив
- Прекомерно изпотяване
- Сърбящ обрив
- Кожни плаки
- Мускулни крампи
- Болки в мускулите
- Болка в ръката или крака
- Болка в хълбока
- Умора
- Втрисане
- Висока температура
- Дискомфорт в гърдите
- Болка
- Грипоподобно заболяване
- Болка на мястото на инфузия
- Ниско ниво на кислород в кръвта
- Слабост
- Подуване на лицето
- Усещане за студ или горещина

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на очите
- Скованост или изтръпване
- Сълзене на очите
- Допълнителни удари на сърцето (екстрасистоли)
- Учестено дишане
- Подуване на гърлото
- Изтръпване на устата, езика или устната
- Мравучкане на устата, езика или устната
- Затруднено преглъщане
- Подуване на кожата
- Промяна в цвета на кожата
- Болка в областта на лицето
- Повишена телесна температура
- Изтичане в тъканта на мястото на инфузията
- Болка в става в близост до мястото на инфузията
- Обрив на мястото на инфузията
- Реакция на мястото на инфузията
- Сърбеж на мястото на инфузията
- Локализиран оток
- Подуване на ръцете и краката
- Хрипове
- Резултат от кръвен тест, който показва възпаление

- Намалено усещане за допир, болка и температура
- Дискомфорт в устата (включително усещане за парене на устните)

Съобщените нежелани реакции, наблюдавани при деца и юноши, са подобни на тези при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nexviadyme

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Изходен разтвор:

Препоръчва се незабавно разреждане след приготвяне на изходния разтвор. Изходният разтвор може да се съхранява до 24 часа в хладилник при 2°C до 8°C.

Разреден разтвор:

Препоръчва се незабавна употреба след разреждане. Разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C до 8°C, последвано от 9 часа на стайна температура (до 25°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nexviadyme

Активното вещество е авалглюкозидаза алфа. Един флакон съдържа 100 mg авалглюкозидаза алфа. След приготвяне на изходния разтвор, той съдържа 10 mg авалглюкозидаза алфа в ml, а след разреждане концентрацията варира от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml.

Другите съставки са:

- Хистидин
- Хистидинов хидрохлорид монохидрат
- Глицин
- Манитол
- Полисорбат 80

Как изглежда Nexviadyme и какво съдържа опаковката

Авалглюкозидаза алфа е прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон (100 mg/флакон). Всяка опаковка съдържа 1, 5, 10 или 25 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Прахът е бял до бледожълт. След приготвяне на изходния разтвор, той е бистър, безцветен до бледожълт. Приготвеният изходен разтвор трябва да се разрежи допълнително.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Производител

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351
21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Реконституиране

Използвайте асептична техника по време на реконституиране.

1. Определете броя на флаконите, предназначени да бъдат реконституирани, въз основа на теглото на отделния пациент и препоръчителната доза 20 mg/kg или 40 mg/kg.
Тегло на пациента (kg) x доза (mg/kg) = доза на пациента (в mg). Дозата за пациента (в mg), разделена на 100 mg/флакон = брой флакони за реконституиране. Ако броят на флаконите не е цяло число, закръглете до следващото цяло число.
Пример: Тегло на пациента (16 kg) x доза (20 mg/kg) = доза на пациента (320 mg). 320 mg, разделени на 100 mg/флакон = 3,2 флакона; следователно трябва да се реконституират 4 флакона.
Пример: Тегло на пациента (16 kg) x доза (40 mg/kg) = доза на пациента (640 mg). 640 mg, разделени на 100 mg/флакон = 6,4 флакона; следователно трябва да се реконституират 7 флакона.
2. Извадете необходимия брой флакони за инфузията от хладилника и ги оставете за около 30 минути да достигнат стайна температура.
3. Реконституируйте всеки флакон чрез бавно инжектиране на 10,0 ml вода за инжекции във всеки флакон. Във всеки флакон ще се получи концентрация 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Избягвайте силното впръскване на вода за инжекции върху праха и образуването на пяна. Това се извършва чрез бавно капково добавяне на водата за инжекции по стената на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах. Наклонете и завъртете внимателно всеки флакон. Не обръщайте, не въртете и не разклащайте.
4. Извършете незабавна визуална проверка на реконституираните флакони за наличие на частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако при незабавната проверка се наблюдават частици или ако разтворът е с променен цвят. Оставете прахът да се разтвори.

Разреждане

1. Реконституираният разтвор трябва да се разрежи в 5% разтвор на глюкоза до достигане на крайна концентрация 0,5 mg/ml до 4 mg/ml. Вижте таблица 1 за препоръчителния общ обем на инфузията въз основа на теглото на пациента.
2. Изтеглете бавно обема на реконституирания разтвор от всеки флакон (изчислен според теглото на пациента).
3. Добавете реконституирания разтвор бавно и директно в 5% разтвор на глюкоза. Избягвайте образуването на пяна или разбъркване на инфузионния сак. Избягвайте вкарването на въздух в инфузионния сак.
4. Внимателно обръщайте или масажирайте инфузионния сак, за да се смеси. Не разклащайте.
5. За да се избегне прилагането на неволно вкарани частици по време на приготвянето на интравенозната доза, препоръчително е за приложение на Nexviadyme да се използва система с 0,2 µm филтър, свързващ ниските протеини. След като инфузията завърши, промийте интравенозната система с 5% разтвор на глюкоза.
6. Не инфузирайте Nexviadyme през една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

Таблица 1: Предвидени обеми на интравенозна инфузия за приложение на Nexviadyme според теглото на пациента при доза 20 и 40 mg/kg

Диапазон на теглото на пациента (kg)	Общ обем на инфузия (ml) за 20 mg/kg	Общ обем на инфузия (ml) за 40 mg/kg
1,25 до 5	50	50
5,1 до 10	50	100
10,1 до 20	100	200
20,1 до 30	150	300
30,1 до 35	200	400
35,1 до 50	250	500
50,1 до 60	300	600
60,1 до 100	500	1000
100,1 до 120	600	1200
120,1 до 140	700	1400
140,1 до 160	800	1600
160,1 до 180	900	1800
180,1 до 200	1000	2000

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инфузия в домашни условия

Инфузия Nexviadyme в домашни условия може да се обмисли при пациенти, които понасят добре инфузиите си и нямат анамнеза за умерени или тежки IAR в продължение на няколко месеца. Решението пациентът да премине на инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и по препоръка на лекуващия лекар. Трябва да се вземат предвид основните съпътстващи заболявания и способността на пациента да спазва изискванията на инфузията в домашни условия, когато се прави оценка дали пациентът е подходящ да получава инфузия в домашни условия. Трябва да се имат предвид следните критерии:

- Пациентът не трябва да има в момента съпътстващо заболяване, което според мнението на лекаря може да повлияе на способността на пациента да понася инфузията.
- Пациентът се счита за медицински стабилен. Трябва да се извърши цялостен преглед преди започването на инфузия в домашни условия.
- Пациентът трябва да е получил инфузии на Nexviadyme, наблюдавани от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на Rompre в продължение на няколко месеца, които са проведени в болница или друга подходяща амбулаторна обстановка. Документирането на добре поносими инфузии без IAR, или с леки IAR, които са били контролирани с премедикация, е предпоставка за започване на инфузия в домашни условия.
- Пациентът трябва да има желание и да бъде в състояние да спазва процедурите за инфузия в домашни условия.
- Трябва да бъдат създадени и достъпни за медицинските специалисти инфраструктура за инфузия в домашни условия, ресурси и процедури, включително обучение. Медицинският специалист трябва да бъде на разположение през цялото време на инфузията у дома и определено време след инфузията, в зависимост от поносимостта на пациента преди започване на инфузията в домашни условия.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, процесът на инфузия трябва незабавно да се спре и да се започне подходящо медицинско лечение. Може да се наложи последващите инфузии да се проведат в болница или в подходящи амбулаторни условия, докато вече не се появява тази нежелана реакция. Дозата и скоростта на инфузия не трябва да се променят без консултация с лекуващия лекар.