PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nexviadyme 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje avalglucosidasum alfa 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička celkový extrahovatelný objem 10,0 ml o koncentraci avalglucosidasum alfa* 10 mg na ml.

*Avalglukosidáza alfa je lidská kyselá α-glukosidáza produkovaná v buňkách vaječníků křečíka čínského (CHO) rekombinantní DNA technologií, která je následně konjugována s přibližně 7 strukturami hexamanózy (z nichž každá obsahuje dvě koncové skupiny manózy-6-fosfátu (M6P)) na oxidované zbytky kyseliny sialové na molekule, a tím se zvyšují hladiny bis-M6P.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nexviadyme (avalglukosidáza alfa) je indikován k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě pacientů s Pompeho nemocí (nedostatek kyselé α-glukosidázy).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Nexviadyme má provádět lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s Pompeho nemocí nebo jiných dědičných metabolických nebo neuromuskulárních onemocnění.

<u>Dávkování</u>

Pacienti mohou být předléčeni antihistaminiky, antipyretiky a/nebo kortikosteroidy z důvodu prevence nebo omezení alergických reakcí.

Doporučená dávka avalglukosidázy alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti aplikovaná jednou za 2 týdny.

Úprava dávky u pacientů s IOPD
U pacientů s IOPD (infantilní formou Pompeho nemoci), u nichž při dávce 20 mg/kg nedošlo ke zlepšení nebo u pacientů s nedostatečnou odpovědí týkající se srdeční, respirační a/nebo motorické

funkce, je třeba zvážit zvýšení dávky na 40 mg/kg každý druhý týden, pokud neexistují obavy ohledně bezpečnosti (např. závažná hypersenzitivita, anafylaktické reakce nebo riziko hyperhydratace).

U pacientů s intolerancí avalglukosidázy alfa v dávce 40 mg/kg každý druhý týden (např. závažná hypersenzitivita, anafylaktické reakce nebo riziko hyperhydratace), zvažte snížení dávky na 20 mg/kg každý druhý týden (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater
Bezpečnost a účinnost avalglukosidázy alfa u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena a pro tyto pacienty nelze doporučit žádný zvláštní režim dávkování.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost avalglukosidázy alfa u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebyly hodnoceny a u těchto pacientů nelze doporučit žádný specifický dávkovací režim. (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (pacienti ve věku 6 měsíců a mladší)
Bezpečnost a účinnost avalglukosidázy alfa u dětí ve věku 6 měsíců a mladších dosud nebyla stanovena. U pacientů ve věku 6 měsíců a mladších nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Injekční lahvičky přípravku Nexviadyme jsou určeny pouze k jednorázovému použití a léčivý přípravek má být podáván intravenózní infuzí.

Infuze se má podávat s postupně se zvyšující rychlostí v závislosti na odpovědi a komfortu pacienta. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví známky reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR), rychlost zvyšovat každých 30 minut, v souladu s tabulkou 1. V každém kroku před zvýšením rychlosti infuze je třeba změřit a vyhodnotit vitální funkce.

Tabulka 1 – Schéma rychlosti infuze

Doporučená dávka		**Rychlost infuze (mg/kg/hod)**					**Přibližná doba trvání (h)**
		krok 1	**krok 2**	**krok 3**	**krok 4**	**krok 5**	
20 mg/kg		1	3	5[a]	7[a]	NA	4 až 5
40 mg/kg	4krokový postup	1	3	5	7	NA	7
	5krokový postup[b]	1	3	6	8	10[b]	5

[a] U pacientů s doporučenou dávkou 20 mg/kg a tělesnou hmotností 1,25–5 kg lze použít maximální rychlost infuze 4,8 mg/kg/hod.
[b] U pacientů s IOPD, u nichž nedochází ke zlepšení, se doporučuje zvýšení dávky na 40 mg/kg každý druhý týden. U pacientů s tělesnou hmotností 1,25–5 kg lze použít maximální rychlost infuze 9,6 mg/kg/hod.

V případě anafylaxe nebo závažné hypersenzitivní reakce anebo závažných IAR se musí podávání přípravku Nexviadyme okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. V případě mírných až středně závažných hypersenzitivních reakcí nebo IAR může být rychlost infuze zpomalena nebo dočasně zastavena a/nebo a je třeba zahájit odpovídající léčbu (viz bod 4.4).

Příznaky mohou přetrvávat i přes dočasné zastavení infuze; ošetřující lékař má proto vyčkat alespoň 30 minut, dokud nedojde k vymizení příznaků reakcí, než rozhodne o ukončení infuze na zbytek dne.

Pokud příznaky ustoupí, má se pokračovat v podávání infuze po dobu 30 minut při poloviční nebo nižší rychlosti, než při které došlo k výskytu reakcí, a následně zvýšit rychlost infuze o 50 % po dobu 15 až 30 minut. Pokud už se příznaky znovu neobjeví, má se rychlost infuze zvýšit na rychlost, při které se reakce vyskytly, a zvážit další postupné zvyšování rychlosti, a to až do maximální rychlosti podávání.

Domácí infuze
Domácí infuze přípravku Nexviadyme lze zvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí a v anamnéze několik měsíců nemají výskyt středně závažných nebo závažných IAR. Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuze lze učinit až po pečlivém zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Při hodnocení způsobilosti pacienta k domácí infuzi je třeba vzít v úvahu základní komorbidity pacienta a jeho schopnost dodržovat požadavky pro podávání domácí infuze. Je třeba zvážit následující kritéria:

- Pacient nesmí souběžně trpět žádným onemocněním, které by podle názoru lékaře mohlo ovlivnit jeho schopnost tolerovat infuzi.
- Pacientův zdravotní stav je považován za stabilní. Před zahájením domácí infuze musí být provedeno komplexní vyšetření.
- Pacient musí několik měsíců dostávat infuze přípravku Nexviadyme pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s Pompeho nemocí v nemocnici nebo v jiném vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči. Předpokladem pro zahájení domácí infuze je zdokumentovaný přehled dobře snášených infuzí bez IAR nebo s mírnými IAR zvládnutými premedikací.
- Pacient musí být ochotný a schopný dodržovat postupy domácí infuze.
- Musí být vytvořena vhodná infrastruktura pro použití domácí infuze, včetně potřebných zdrojů a postupů pro domácí infuzi a příslušného zaškolení, dostupná pro zdravotnického pracovníka. Zdravotnický pracovník má být dostupný po celou dobu podávání domácí infuze a po stanovenou dobu po infuzi, v závislosti na toleranci pacienta před zahájením domácí infuze.

Pokud se u pacienta během podávání domácí infuze vyskytnou nežádoucí účinky, má se infuze okamžitě zastavit a má se zahájit vhodná léčba (viz bod 4.4). Je možné, že bude zapotřebí podat další infuzi v nemocnici nebo v jiném vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči, dokud nežádoucí účinek neodezní. Dávka a rychlost infuze nesmí být upravovány bez konzultace s odpovědným lékařem.

Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud opětovné nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)

U pacientů léčených přípravkem Nexviadyme byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8).

Během podávání přípravku Nexviadyme musí být k dispozici vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonální resuscitaci, zejména u pacientů se srdeční hypertrofií a u pacientů s významně zhoršenou respirační funkcí.

V případě výskytu závažné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe se musí podávání přípravku Nexviadyme okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. Je třeba vzít v úvahu rizika a přínosy opětovného podání přípravku Nexviadyme po anafylaxi nebo závažné hypersenzitivní reakci.
U některých pacientů byla infuze obnovena při nižší rychlosti infuze a při nižší než doporučené dávce. U pacientů se závažnou hypersenzitivitou lze zvážit postup desenzibilizace na přípravek Nexviadyme. Pokud se rozhodnete o opětovném nasazení léčivého přípravku, je třeba postupovat s maximální opatrností a musí být k dispozici vhodná resuscitační opatření. Jakmile pacient začne infuzi tolerovat, lze dávku zvyšovat až do dosažení schválené dávky.

V případě mírné nebo středně závažné hypersenzitivní reakce může být rychlost infuze zpomalena nebo může být infuze dočasně zastavena.

Reakce související s podáním infuze (IAR)

V klinických studiích byly hlášeny případy IAR, které se vyskytly kdykoli během infuze a/nebo do několika hodin po aplikaci infuze přípravku Nexviadyme a jejich výskyt byl pravděpodobnější při vyšších rychlostech infuze (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří mají v době podávání infuze přípravku Nexviadyme akutní onemocnění, jsou ohroženi vyšším rizikem IAR. Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci, což je může predisponovat k vyššímu riziku závažných komplikací způsobených IAR. K prevenci nebo snížení výskytu IAR lze podat antihistaminika, antipyretika a/nebo kortikosteroidy. IAR se však mohou u pacientů vyskytnout i po premedikaci.

Objeví-li se závažné IAR, musí se infuze přípravku Nexviadyme okamžitě přerušit a zahájit vhodná léčba. Po závažných IAR je následně třeba zvážit přínosy a rizika opětovného zahájení léčby přípravkem Nexviadyme. U některých pacientů byla léčba obnovena pomalejší rychlostí infuze v nižší než doporučené dávce. Jakmile pacient začne infuzi tolerovat, lze dávku zvyšovat až do dosažení schválené dávky. Jestliže se vyskytnou mírné nebo středně závažné IAR bez ohledu na premedikaci, mohou být příznaky zmírněny snížením rychlosti infuze nebo jejím dočasným přerušením (viz bod 4.8).

Imunogenita

Protilékové protilátky (ADA), které se vytváří během léčby, byly hlášeny jak u dosud neléčených pacientů (95 %) tak u dříve léčených pacientů (62 %) (viz bod 4.8).

IAR a hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout nezávisle na vzniku ADA. Většina IAR a hypersenzitivních reakcí byla mírná nebo středně závažná a k jejich zvládnutí dostačovaly standardní klinické postupy. V klinických studiích neměla tvorba ADA vliv na klinickou účinnost (viz bod 4.8).

Vyšetření ADA lze zvážit, pokud pacienti neodpovídají na léčbu. U pacientů s rizikem alergické reakce nebo s předchozí anafylaktickou reakcí na alglukosidázu alfa lze zvážit imunologické testování založené na výskytu nežádoucích příhod, včetně stanovení IgG a IgE ADA.

V případě zájmu o informace o službách testování Sanofi Specialty Care kontaktujte místního zástupce společnosti Sanofi nebo Sanofi EU Medical Services.

Riziko akutního kardiorespiračního selhání

Při podávání přípravku Nexviadyme pacientům náchylným k hyperhydrataci nebo pacientům s akutním základním respiračním onemocněním nebo se zhoršenou srdeční a/nebo respirační funkcí, u nichž je indikováno omezení příjmu tekutin, je nutná zvýšená opatrnost. Tito pacienti mohou být během podání infuze vystaveni riziku těžké exacerbace srdečního nebo respiračního onemocnění. Během infuze přípravku Nexviadyme musí být dostupná vhodná lékařská podpora a monitorovací opatření a u některých pacientů může být zapotřebí prodloužená doba sledování vycházející z individuálních potřeb pacienta.

Srdeční arytmie a náhlé úmrtí během celkové anestezie pro zavedení centrálního venózního katétru

U pacientů s IOPD se srdeční hypertrofií je během podávání celkové anestézie při zavádění centrálního žilního katétru nebo při jiných chirurgických zákrocích třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Použití celkové anestezie u pacientů s IOPD se srdeční hypertrofií bylo spojeno s výskytem poruch srdečního rytmu, včetně fibrilace komor, komorové tachykardie a bradykardie vedoucí k srdeční zástavě nebo smrti nebo vyžadující srdeční resuscitaci nebo defibrilaci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o rekombinantní lidský protein, není pravděpodobné, že by se avalglukosidáza alfa podílela na interakcích lék – lék zprostředkovaných cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití přípravku Nexviadyme u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu. Nepřímé účinky na plod u myší byly vyhodnoceny jako související s anafylaktickou odpovědí na avalglukosidázu alfa (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Nelze vyvodit žádné závěry ohledně toho, zda je přípravek Nexviadyme bezpečný během těhotenství či nikoli. Přípravek Nexviadyme se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos pro matku převáží nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti přípravku Nexviadyme v lidském mateřském mléce nebo o účincích přípravku Nexviadyme na tvorbu mléka nebo na kojené dítě. Nelze vyvodit žádné závěry ohledně toho, zda je přípravek Nexviadyme bezpečný během kojení či nikoli. Přípravek Nexviadyme se má používat během kojení pouze v případě, že potenciální přínos pro matku převáží nad potenciálními riziky, včetně rizik pro kojené dítě (viz bod 5.3).

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o účincích přípravku Nexviadyme na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech u myší neprokázaly žádné poškození plodnosti u samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nexviadyme může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože závratě, hypotenze a somnolence byly hlášeny jako IAR, může to mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje v den podání infuze (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Závažné nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme byly respirační tíseň a zimnice u 1,4 % pacientů a u 0,7 % pacientů bolest hlavy, dyspnoe, hypoxie, otok jazyka, nauzea, pruritus, kopřivka, kožní diskolorace, hrudní diskomfort, horečka, zvýšený nebo snížený krevní tlak, zvýšená tělesná teplota, srdeční frekvence zvýšená a saturace kyslíkem snížená. Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 60,6 % pacientů, anafylaxe u 2,8 % a IAR u 39,4 % pacientů. Celkem 4,9 % pacientů léčených přípravkem Nexviadyme v klinických studiích trvale ukončilo léčbu; 2,8 % pacientů ukončilo léčbu z důvodu níže uvedených příhod, které byly vyhodnoceny jako související s přípravkem Nexviadyme: respirační tíseň, hrudní diskomfort, závrať, kašel, nauzea, zrudnutí, oční hyperemie, kopřivka a erytém.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) (> 5 %) byly pruritus (13,4 %), nauzea (12 %), bolest hlavy (10,6 %), vyrážka (10,6 %), kopřivka (8,5 %), zimnice (7,7 %), únava (7,7 %) a erytém (5,6 %).

Sdružená analýza údajů o bezpečnosti ze 4 klinických studií (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO a LTS13769/NEO-EXT) zahrnovala celkem 142 pacientů [118 dospělých a 24 pediatrických pacientů (1 pediatrický pacient přímo zařazený do otevřené rozšířené fáze studie 1)] léčených přípravkem Nexviadyme. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme v souhrnné analýze klinických studií jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů, seřazené podle frekvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Vzhledem k malé populaci pacientů jsou nežádoucí reakce hlášené u 2 pacientů klasifikovány jako časté. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 – Nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme ve sdružené analýze klinických studií (n=142)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Méně časté	Konjunktivitida
Poruchy imunitního systému	Velmi časté Časté	Hypersenzitivita Anafylaxe
Poruchy nervového systému	Velmi časté Časté Časté Časté Časté Méně časté	Bolest hlavy Závrať Tremor Somnolence Pocit pálení Parestezie
Poruchy oka	Časté Časté Časté Časté Méně časté	Oční hyperemie Hyperemie spojivky Svědění oka Edém očního víčka Zvýšená tvorba slz
Srdeční poruchy	Časté Méně časté	Tachykardie Komorové extrasystoly
Cévní poruchy	Časté Časté Časté Časté Časté Časté	Hypertenze Zrudnutí Hypotenze Cyanóza Nával horka Bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté	Kašel Dyspnoe Respirační tíseň Podráždění v krku Orofaryngeální bolest Tachypnoe Laryngeální edém
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté	Nauzea Průjem Zvracení Otok rtů Otok jazyka Bolest břicha Bolest horní části břicha Dyspepsie Orální hypestezie Orální parestezie Dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté	Pruritus Vyrážka Kopřivka Erytém Palmární erytém Hyperhidróza Erytematózní vyrážka Svědící vyrážka Kožní ložisko Angioedém Kožní diskolorace

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný termín
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté Časté Časté Časté	Svalové spazmy Myalgie Bolest v končetině Bolest v boku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté	Únava Zimnice Hrudní diskomfort Bolest Onemocnění podobající se chřipce Bolest v místě infuze Pyrexie Astenie Edém obličeje Pocit chladu Pocit horka Netečnost Bolest obličeje Hypertermie Extravazace místa infuze Bolest kloubu v místě infuze Vyrážka v místě infuze Reakce v místě infuze Kopřivka v místě infuze Lokalizovaný edém Periferní zduření
Vyšetření	Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté	Krevní tlak zvýšený Saturace kyslíkem snížená Tělesná teplota zvýšená Srdeční frekvence zvýšená Dýchací šelesty abnormální Složka komplementu zvýšená Hladina imunokomplexů zvýšená

Tabulka 2 obsahuje nežádoucí účinky související s léčbou, které jsou považovány za biologicky věrohodně související s avalglukosidázou alfa na základě SPC pro alglukosidázu alfa.

Ve srovnávací studii EFC14028/COMET bylo 100 pacientů s LOPD (pozdní formou Pompeho nemoci) ve věku od 16 do 78 let, kteří dosud nebyli léčeni enzymovou substituční terapií, léčeno buď přípravkem Nexviadyme v dávce 20 mg/kg (n=51) nebo alglukosidázou alfa v dávce 20 mg/kg (n=49). Během dvojitě zaslepeného aktivně kontrolovaného období v délce 49 týdnů byly závažné nežádoucí účinky hlášeny u 2 % pacientů léčených přípravkem Nexviadyme a u 6,1 % pacientů léčených alglukosidázou alfa. Celkem 8,2 % pacientů užívajících v rámci studie alglukosidázu alfa trvale přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům; žádný pacient ze skupiny užívající přípravek Nexviadyme léčbu trvale nepřerušil. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 %) u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme byly bolest hlavy, nauzea, pruritus, kopřivka a únava.

95 pacientů, kteří vstoupili do otevřené rozšířené fáze studie EFC14028/COMET, sestávalo z 51 pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Nexviadyme a 44 pacientů, kteří přešli z alglukosidázy alfa na přípravek Nexviadyme.

Během otevřené rozšířené fáze nejméně do 145 týdnů byly závažné nežádoucí účinky hlášeny u 3 (5,8 %) pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Nexviadyme v průběhu studie a u 2 (4,5 %) pacientů, kteří přešli na přípravek Nexviadyme. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky

(> 5 %) u pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Nexviadyme v průběhu studie, byly nauzea, zimnice, erytém, pruritus a kopřivka. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (> 5 %) u pacientů, kteří přešli na přípravek Nexviadyme, byly bolest hlavy, nauzea, zimnice, únava, pruritus, kopřivka a vyrážka.

U dalšího pediatrického pacienta přímo zařazeného do otevřeného rozšířeného období nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky nebo IAR.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita (včetně anafylaxe)
Ve sdružené analýze údajů o bezpečnosti se u 86/142 (60,6 %) pacientů vyskytly hypersenzitivní reakce, včetně 7/142 (4,9 %) pacientů, kteří hlásili závažné hypersenzitivní reakce a 4/142 (2,8 %) pacientů, u nichž se vyskytla anafylaxe. Některé hypersenzitivní reakce byly zprostředkované IgE. Známky a příznaky anafylaxe zahrnovaly otok jazyka, hypotenzi, hypoxii, respirační tíseň, tlak na hrudi, generalizovaný edém, generalizované zarudnutí, pocit horka, kašel, závrať, dysartrii, pocit přiškrcení v hrdle, dysfagii, nauzeu, zarudnutí dlaní, otok spodního rtu, snížené dýchací šelesty, zarudnutí chodidel, otok jazyka, svědění dlaní a chodidel a desaturaci kyslíkem. Příznaky závažných hypersenzitivních reakcí zahrnovaly otok jazyka, respirační selhání, respirační tíseň, generalizovaný edém, erytém, kopřivku a vyrážku.

Reakce související s podáním infuze (IAR)
Ve sdružené analýze údajů o bezpečnosti byly v klinických studiích hlášeny případy IAR u přibližně 56/142 (39,4 %) pacientů léčených avalglukosidázou alfa. Závažné IAR byly hlášeny u 6/142 (4,2 %) pacientů a zahrnovaly příznaky respirační tísně, hypoxie, hrudního diskomfortu, generalizovaného edému, otoku jazyka, dysfagie, nauzeu, erytém, kopřivku a zvýšený nebo snížený krevní tlak. IAR hlášené u více než 1 pacienta zahrnovaly respirační tíseň, hrudní diskomfort, dyspnoi, kašel, snížení saturace kyslíkem, podráždění v krku, dyspepsii, nauzeu, zvracení, průjem, otok rtů, otok jazyka, erytém, palmární erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, pruritus, kopřivku, hyperhidrózu, kožní ložisko, oční hyperemii, edém očního víčka, edém obličeje, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, tachykardii, bolest hlavy, závrať, tremor, pocit pálení, bolest (včetně bolesti v končetině, bolesti horní části břicha, orofaryngeální bolesti a bolesti v boku), somnolenci, netečnost, únavu, pyrexii, onemocnění podobající se chřipce, zimnici, zrudnutí, pocit horka nebo chladu, cyanózu a bledost. Většina IAR byly hodnoceny jako mírné až středně závažné.

Ve srovnávací studii EFC14028/COMET byl počet pacientů s LOPD, kteří hlásili alespoň 1 IAR, nižší ve skupině s avalglukosidázou alfa (13/51 [25,5 %]) než ve skupině s alglukosidázou alfa (16/49 [32,7 %]). Závažné IAR nebyly hlášeny u žádného pacienta ve skupině s avalglukosidázou alfa a ve skupině s alglukosidázou alfa byly hlášeny u 2 pacientů (závrať, poruchy zraku, hypotenze, dyspnoe, studený pot a zimnice). Nejčastěji hlášenými IAR souvisejícími s léčbou (u > 2 pacientů) byly ve skupině s avalglukosidázou alfa pruritus (7,8 %) a kopřivka (5,9 %) a ve skupině s alglukosidázou alfa nauzea (8,2 %), pruritus (8,2 %) a zrudnutí (6,1 %). Většina IAR hlášených u 7 (13,7 %) pacientů byla mírné závažnosti ve skupině s avalglukosidázou alfa a u 10 (20,4 %) pacientů ve skupině s alglukosidázou alfa.

Během otevřené rozšířené fáze nejméně do 145 týdnů byly IAR hlášeny u 12 (23,5 %) pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Nexviadyme v průběhu studie; IAR hlášenými u více než 1 pacienta byly nauzea, zimnice, pyrexie, erytém, pruritus, kopřivka, vyrážka a oční hyperemie. IAR byly hlášeny u 21 (47,7 %) pacientů, kteří přešli na přípravek Nexviadyme; IAR hlášenými u více než 1 pacienta byly bolest hlavy, nauzea, zimnice, pocit chladu, únava, respirační tíseň, hrudní diskomfort, erytém, pruritus, kopřivka, vyrážka, erytematózní vyrážka, kožní ložisko a pocit pálení. Počet IAR v obou skupinách postupem času klesal.

Imunogenita
Výskyt odpovědi s tvorbou ADA proti avalglukosidáze alfa u pacientů s Pompeho nemocí léčených přípravkem Nexviadyme je uveden v tabulce 3. Medián doby do sérokonverze činil 8,3 týdne.

U dosud neléčených dospělých pacientů byl výskyt IAR pozorován jak u ADA-pozitivních, tak u ADA-negativních pacientů. Zvýšený výskyt IAR a hypersenzitivity byl pozorován při vyšších titrech IgG ADA. U dosud neléčených pacientů byl pozorován trend zvyšujícího se výskytu IAR se zvyšujícími se titry ADA, přičemž nejvyšší výskyt IAR (69,2 %) byl hlášený při vysokém rozmezí maximálních titrů ADA ≥ 12 800 ve srovnání s výskytem 33,3 % u pacientů se středním titrem ADA 1 600–6 400; 14,3 % u pacientů s nízkým titrem ADA 100–800; a 33,3 % u ADA-negativních pacientů. U dospělých pacientů, kteří již měli zkušenosti s enzymovou substituční terapií (ERT), byl výskyt IAR a hypersenzitivity vyšší u pacientů, u kterých se vytvořily ADA během léčby, ve srovnání s pacienty, kteří byli ADA-negativní. U jednoho (1) dosud neléčeného pacienta a u 1 pacienta s předchozí léčbou došlo k anafylaxi. Výskyt IAR u pediatrických pacientů s pozitivním a negativním stavem ADA byl podobný. U jednoho pediatrického pacienta s předchozí léčbou se objevila anafylaktická reakce (viz bod 4.4).

V klinické studii EFC14028/COMET hlásili 2 pacienti vysoké titry přetrvávajících protilátek (HSAT) proti přípravku Nexviadyme, což však nebylo spojeno se ztrátou účinnosti. Studie zkřížené reaktivity ADA prokázaly, že většina pacientů tvoří protilátky, které jsou křížově reaktivní na alglukosidázu alfa. Ve 49. týdnu byly u 3 (5,9 %) pacientů kromě zkřížené reaktivity zjištěny protilátky specifické pro přípravek Nexviadyme. Výskyt ADA neměl vliv na ukazatele účinnosti, zatímco omezený vliv na farmakokinetiku (FK) a farmakodynamiku (FD) byl pozorován především u pacientů s vysokým titrem (viz bod 5.2).

Tabulka 3 – Výskyt ADA během léčby v populaci pacientů s LOPD a IOPD

	Nexviadyme			
	Pacienti bez předchozí léčby ADA proti avalglukosidáze alfa[a]	**V minulosti léčení pacienti[b] ADA proti avalglukosidáze alfa**		
	Dospělí pacienti 20 mg/kg každý druhý týden	**Dospělí pacienti 20 mg/kg každý druhý týden**	**Pediatričtí pacienti 20 mg/kg každý druhý týden**	**Pediatričtí pacienti 40 mg/kg každý druhý týden**
	(n=62) n (%)	**(n=58) n (%)**	**(n=6) n (%)**	**(n=16) n (%)**
ADA na začátku léčby	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
ADA vytvořené během léčby	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutralizační protilátky				
Oba typy Nab	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Pouze inhibice aktivity enzymu	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Pouze inhibice absorpce enzymu	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5 %)

[a] Zahrnuje dva pediatrické pacienty
[b] Pacienti, kteří již byli léčeni, dostávali před nebo v průběhu klinické studie alglukosidázu alfa v rozmezí 0,9–9,9 let u dospělých pacientů a v rozmezí 0,6–11,8 let u pediatrických pacientů.
[c] Není určeno.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií u pediatrické populace [19 pediatrických pacientů s IOPD ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 6,8) a dvou pediatrických pacientů (ve věku 9 a 16 let) s LOPD] byly podobné jako ty hlášené u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Přílišná rychlost infuze přípravku Nexviadyme může vést k návalu horka. V klinické studii byly pediatrickým pacientům podávány dávky do 40 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny a po vyšších dávkách nebyly identifikovány žádné specifické známky a příznaky. Léčba nežádoucích účinků viz body 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus – enzymy, ATC kód: A16AB22

Mechanismus účinku

Avalglukosidáza alfa je rekombinantní lidská kyselá α-glukosidáza (rhGAA), která slouží jako exogenní zdroj GAA. Avalglukosidáza alfa je modifikací alglukosidázy alfa, ve které je přibližně 7 hexamanózových struktur, z nichž každá obsahuje 2 koncové skupiny manózy-6-fosfátu (bis-M6P) konjugovaných s oxidovanými zbytky kyseliny sialové na alglukosidáze alfa. Avalglukosidáza alfa vykazuje 15násobné zvýšení skupin manózy-6-fosfátu (M6P) ve srovnání s alglukosidázou alfa. Bylo prokázáno, že vazba na receptory M6P na buněčném povrchu je zprostředkována sacharidovými skupinami na molekule GAA, po které je internalizována a transportována do lysozomů, kde prochází proteolytickým štěpením, které vede ke zvýšení enzymatické aktivity na rozklad glykogenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie u pacientů s LOPD
Studie 1, EFC14028/COMET, byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávající účinnost a bezpečnost přípravku Nexviadyme a alglukosidázy alfa u 100 LOPD-naivních pacientů ve věku od 16 do 78 let na začátku léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 na základě výchozí hodnoty usilovné vitální kapacity plic (FVC), pohlaví, věku a země a bylo jim podáváno 20 mg/kg přípravku Nexviadyme nebo alglukosidázy alfa jednou za dva týdny po dobu 12 měsíců (49 týdnů).

Studie 1 zahrnovala otevřenou rozšířenou fázi léčby, během které byli všichni pacienti v rameni s alglukosidázou alfa převedeni na léčbu přípravkem Nexviadyme, ve které pokračovali alespoň do týdne 145. Celkově vstoupilo do otevřené fáze 95 pacientů (51 z ramene s přípravkem Nexviadyme a 44 z ramene s alglukosidázou alfa). Další pediatrický pacient byl zařazen přímo do rozšířené fáze léčby přípravkem Nexviadyme.

Primárním cílovým parametrem studie 1 byla změna odhadované hodnoty FVC v % ve vzpřímené poloze od výchozího stavu do 12 měsíců (týden 49). Ve 49. týdnu byla průměrná změna LS (SE) odhadované hodnoty FVC v % náležité hodnoty (n. h.) u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme a alglukosidázou alfa 2,89 % (0,88) resp. 0,46 % (0,93). Klinicky významný průměrný rozdíl LS 2,43 % (95% CI: -0,13; 4,99) mezi přípravkem Nexviadyme a FVC u alglukosidázy alfa překročil předem definovanou hranici non-inferiority -1,1 a dosáhl statistické non-inferiority (p = 0,0074). Studie neprokázala statistickou významnost pro superioritu (p=0,0626) a testování sekundárních cílových parametrů bylo provedeno bez úpravy multiplicity.

Výsledky pro primární cílový parametr jsou podrobně uvedeny v tabulce 4.

U pacientů, kteří po 49. týdnu přešli z alglukosidázy alfa na léčbu přípravkem Nexviadyme, byla průměrná změna LS odhadované hodnoty FVC v % od 49. do 145. týdne 0,7 (1,1) (95% CI: -1,4; 2,8). Stabilizace odhadované hodnoty FVC v % byla zachována po přechodu na přípravek Nexviadyme ve skupině s alglukosidázou alfa s podobnými hodnotami jako ve skupině s přípravkem Nexviadyme v týdnu 145. U pacientů, kteří pokračovali v rameni s přípravkem Nexviadyme, bylo zachováno zlepšení odhadované hodnoty FVC v % ve srovnání s výchozí hodnotou.

Table 4 – Průměrná změna LS od výchozí hodnoty do týdne 49 v hodnotě FVC v % n. h. ve vzpřímené poloze

		Nexviadyme (n=51)	**Alglukosidáza alfa (n=49)**
Usilovná vitální kapacita plic v % n. h. ve vzpřímené poloze			
Před léčbou	Průměr (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Týden 13	Průměrná změna LS od výchozí hodnoty (SE)	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Týden 25	Průměrná změna LS od výchozí hodnoty (SE)	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Týden 37	Průměrná změna LS od výchozí hodnoty (SE)	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Týden 49	Průměr (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Odhadovaná změna oproti výchozímu stavu do týdne 49 (MMRM)	Průměrná změna LS od výchozí hodnoty (SE)	2,89[a] (0,88)	0,46[a] (0,93)
Odhadovaný rozdíl mezi skupinami ve změně oproti výchozímu stavu do týdne 49 (MMRM)	Průměr LS (95% CI) hodnota p [b] hodnota p [c]	2,43[a] (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM (Mixed Model for Repeated Measures): smíšený model opakovaných měření.
[a] Vychází z MMRM modelu, který zahrnuje výchozí odhadovanou hodnotu FVC v % n. h. (kontinuální), pohlaví, věk (v letech na začátku), léčebnou skupinu, návštěvu, interakce léčba-návštěva jako fixní efekty).
[b] Hranice non-inferiority -1,1 %
[c] Nebylo dosaženo superiority

Sekundárním klíčovým cílovým parametrem studie 1 byla změna celkové ušlé vzdálenosti za 6 minut (šestiminutový test chůze, 6MWT) po 12 měsících (týden 49) oproti výchozími stavu. Ve 49. týdnu byla průměrná změna LS od výchozí hodnoty (SE) v 6MWT testu u pacientů léčených přípravkem Nexviadyme a alglukosidázou 32,21 m (9,93) resp. 2,19 m (10,40). Průměrný rozdíl LS ve výši 30,01 m (95% CI: 1,33, 58,69) prokázal numerické zlepšení u přípravku Nexviadyme ve srovnání s alglukosidázou alfa. Výsledky 6MWT jsou podrobně uvedeny v tabulce 5.

U pacientů, kteří po 49. týdnu přešli z alglukosidázy alfa na léčbu přípravkem Nexviadyme, byla průměrná změna LS v 6MWT testu (ušlá vzdálenost v metrech) od 49. do 145. týdne -2,3 m (10,6);

95% CI: -23,2; 18,7. Ve 145. týdnu byla pozorována stabilizace 6MWT po přechodu ze skupiny s alglukosidázou alfa na přípravek Nexviadyme. Účastníci v rameni s přípravkem Nexviadyme si udrželi zlepšení ve srovnání s výchozím stavem.

Dalšími sekundárními cílovými parametry studie byly maximální inspirační tlak (MIP), maximální exspirační tlak (MEP), souhrnné skóre ruční dynamometrie (HHD), rychlý test motorických funkcí (QMFT) a skóre SF-12 (dotazník kvality života související se zdravím, skóre souhrnu fyzických a mentálních komponent). Výsledky pro tyto cílové parametry jsou podrobně uvedeny v tabulce 5.

U dosud neléčených pacientů s LOPD ve věku od 16 do 78 let, kteří zahájili léčbu přípravkem Nexviadyme v dávce 20 mg/kg každý druhý týden, byla průměrná procentuální (SD) změna tetrasacharidů hexózy v moči od výchozího stavu do 49. týdne -53,90 % (24,03), která se udržela i ve 145. týdnu na -53,35 % (72,73) u pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Nexviadyme. U pacientů, kteří začali užívat alglukosidázu alfa v dávce 20 mg/kg každý druhý týden, byla průměrná procentuální (SD) změna tetrasacharidů hexózy v moči od výchozího stavu do 49. týdne -10,8 % (32,33), dále se snížila na -48,04 % (41,97) ve 145. týdnu po přechodu z alglukosidázy alfa na přípravek Nexviadyme.

Tabulka 5 – Průměrná změna LS od výchozí hodnoty do týdne 49 pro další sekundární cílové parametry

Cílový parametr	Nexviadyme průměrná změna LS (SE)	Alglukosidáza alfa průměrná změna LS (SE)	Průměrný rozdíl LS (95% CI)
6minutový test chůze (6MWT) (metry)[a,b]	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Maximální inspirační tlak (MIP) (v % n. h)[c]	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63; 10,44)
Maximální exspirační tlak (v % n. h)[c]	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70; 10,73)
Souhrnné skóre ruční dynamometrie (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Celkové skóre rychlého testu motorické funkce (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Průzkum kvality života týkající se zdraví (SF-12)	Skóre PCS[d]: 2,37 (0,99) Skóre MCS[e]: 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] Model MMRM pro vzdálenost 6MWT se upravuje pro výchozí odhadovanou hodnotu FVC v % n. h. a výchozí hodnotu 6MWT (vzdálenost ušlá v metrech), věk (v letech, na začátku studie), pohlaví, léčebnou skupinu, návštěvu a interakce léčba-návštěva jako fixní efekty.
[b] LS průměrná změna (SE) ve srovnání s výchozí hodnotou byla ve 13., 25. a 37. týdnu 18,02 (8,79) resp., 27,26 (9,98) resp. 28,43 (9,06) ve skupině s avalglukosidázou alfa a 15,11 (9,16) resp. 9,58 (10,41) resp. 15,49 (9,48) ve skupině s alglukosidázou alfa.
[c] Post-hoc analýza citlivosti s vyloučením 4 pacientů (2 v každém léčebném rameni) se suprafyziologickými výchozími hodnotami MIP a MEP.
[d] Souhrn fyzických komponent
[e] Souhrn mentálních komponent

V otevřené nekontrolované studii u pacientů s LOPD se odhadované hodnoty FVC v % n. h. a 6MWT udržely během dlouhodobé léčby avalglukosidázou alfa v dávce 20 mg/kg každý druhý týden po dobu až 6 let.

Klinická studie u pacientů s IOPD
Studie 2, ACT14132/mini-COMET, byla vícestupňová, fáze 2, otevřená, multicentrická, mezinárodní, kohortová studie s opakovaným podáním zvyšující se dávky přípravku Nexviadyme u pediatrických pacientů s IOPD (ve věku od 1 roku do 12 let), u nichž byl během léčby alglukosidázou alfa prokázán buď klinický pokles nebo suboptimální klinická odpověď. Do studie bylo zařazeno celkem 22 pacientů; v kohortě 1 bylo 6 pacientů s prokázaným klinickým poklesem, kteří dostávali 20 mg/kg

každý druhý týden po dobu 25 týdnů, v kohortě 2 bylo 5 pacientů s prokázaným klinickým poklesem, kteří dostávali 40 mg/kg každý druhý týden po dobu 25 týdnů, a v kohortě 3 bylo 11 pacientů vykazujících suboptimální odpověď, kteří dostávali buď přípravek Nexviadyme v dávce 40 mg/kg každý druhý týden po dobu 25 týdnů (5 pacientů) nebo alglukosidázu alfa ve stabilní dávce používané před zahájením studie (v rozmezí od 20 mg/kg každý druhý týden do 40 mg/kg jednou týdně) po dobu 25 týdnů (6 pacientů).

Primárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost podávání přípravku Nexviadyme. Sekundárním cílem bylo stanovit účinnost přípravku Nexviadyme. Data ukázala stabilizaci nebo zlepšení výsledků účinnosti měření hrubé motoriky GMFM-88 (gross motor function classification measure-88), testu rychlých motorických funkcí (QMFT), dotazníku pro hodnocení postižení u pediatrických pacientů s Pompeho nemocí Pompe-PEDI (Pompe paediatric evaluation of disability inventory), skóre Z hmotnosti levé komory (LVM), měření polohy očních víček u pacientů, u nichž byl dříve pozorován klinický pokles nebo nedostatečná kontrola při léčbě alglukosidázou alfa. Účinek léčby byl výraznější při dávce 40 mg/kg podávané každý druhý týden ve srovnání s dávkou 20 mg/kg podávanou každý druhý týden. Dva ze šesti pacientů léčených přípravkem Nexviadyme v dávce 20 mg/kg každý druhý týden (kohorta 1) vykazovali další klinický pokles a u těchto pacientů došlo ke zvýšení dávky z 20 na 40 mg/kg každý druhý týden v 55. resp. v 61. týdnu. U všech pacientů, kteří dostávali dávku 40 mg/kg každý druhý týden, zůstala tato dávka zachována po celou dobu studie bez dalšího klinického poklesu.

U pediatrických pacientů s IOPD (mladších 18 let) léčených přípravkem Nexviadyme v dávce 40 mg/kg každý druhý týden, u nichž byl během léčby alglukosidázou alfa prokázán buď klinický pokles (kohorta 2) nebo suboptimální klinická odpověď (kohorta 3), byla průměrná procentuální (SD) změna tetrasacharidů hexózy v moči po 6 měsících oproti výchozímu stavu -40,97 % (16,72) resp. -37,48 % (17,16). U pacientů, kteří dříve odmítali léčbu přípravkem Nexviadyme v dávce 20 mg/kg každý druhý týden, byla průměrná procentuální změna (SD) 0,34 % (42,09).

Dlouhodobé účinky léčby přípravkem Nexviadyme byly hodnoceny u 10 pacientů ve 49. týdnu, u 8 pacientů v 73. týdnu a u 3 pacientů v 97. týdnu. U pacientů s IOPD, jejichž stav se během léčby alglukosidázou alfa zhoršoval, se účinnost na specifické parametry poklesu, včetně motorických funkcí, hmotnosti levé srdeční komory a měření polohy očních víček udržela po dobu až 2 roky.

Pediatrická populace

Devatenáct pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 12 let s IOPD, kteří byli dříve léčeni alglukosidázou alfa, bylo léčeno přípravkem Nexviadyme (viz body 4.2 a 4.8) a dva pediatričtí pacienti ve věku 9 a 16 let s LOPD byli léčeni přípravkem Nexviadyme.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Nexviadyme u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu Pompeho nemoci (informace o použití u pediatrických pacientů viz bod 4.2).

Registr pacientů s Pompeho nemocí

Lékařům nebo zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby registrovali pacienty, u nichž byla diagnostikována Pompeho nemoc, na stránce www.registrynxt.com. V tomto registru budou anonymně shromažďovány údaje o pacientech. Cílem „Registru pacientů s Pompeho nemocí“ je zlepšit znalosti o Pompeho nemoci a sledovat pacienty a jejich odezvu na enzymatickou substituční léčbu v průběhu času. Hlavním cílem je zlepšit klinické výsledky u těchto pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s pozdní formou Pompeho nemoci (LOPD)

Farmakokinetika avalglukosidázy alfa byla hodnocena v populační analýze u 75 pacientů s LOPD ve věku od 16 do 78 let, kteří dostávali 5 až 20 mg/kg avalglukosidázy alfa každý druhý týden.

Pacienti s infantilní formou Pompeho nemoci (IOPD)

Farmakokinetika avalglukosidázy alfa byla charakterizována u 16 pacientů ve věku od 1 roku do 12 let, kteří byli léčeni avalglukosidázou alfa, včetně 6 pacientů léčených dávkami 20 mg/kg a 10 pacientů léčených dávkami 40 mg/kg každý druhý týden. Všichni pacienti již měli předchozí zkušenosti s léčbou.

Absorpce

U pacientů s LOPD byla v případě 4hodinové i.v. infuze 20 mg/kg každý druhý týden průměrná hodnota C_{max} 273 µg/ml (24 %) a průměrná hodnota AUC2W 1220 µg.h/ml (29 %).

U pacientů s IOPD se při 4hodinové i. v. infuzi 20 mg/kg každý druhý týden a 7hodinové i. v. infuzi 40 mg/kg každý druhý týden pohybovala průměrná hodnota C_{max} v rozmezí od 175 do 189 µg/ml při dávce 20mg/kg a v rozmezí od 205 do 403 µg/ml při dávce 40 mg/kg. Průměrná hodnota AUC2W se pohybovala v rozmezí od 805 do 923 µg•h/ml př dávce 20 mg/kg a od 1720 do 2630 µg•h/ml při dávce 40 mg/kg.

Distribuce

U pacientů s LOPD byl na základě typického populačního FK modelu predikován distribuční objem centrálního kompartmentu avalglukosidázy alfa 3,4 l.

U pacientů s IOPD léčených avalglukosidázou alfa v dávce 20 mg/kg a 40 mg/kg každý druhý týden se průměrný distribuční objem v ustáleném stavu pohyboval v rozmezí 3,5 až 5,4 l.

Eliminace

U pacientů s LOPD byla na základě typického populačního FK modelu predikována lineární clearance 0,87 l/h. Po podání 20 mg/kg každý druhý týden byl průměrný plazmatický poločas eliminace 1,55 hodiny.

U pacientů s IOPD léčených avalglukosidázou alfa v dávce 20 mg/kg a 40 mg/kg každý druhý týden se průměrná plazmatická clearance pohybovala od 0,53 do 0,70 l/h a průměrný plazmatický poločas eliminace od 0,60 do 1,19 h.

Linearita/nelinearita

Expozice avalglukosidáze alfa se zvýšila úměrně dávce v rozmezí od 5 do 20 mg/kg u pacientů s LOPD a od 20 do 40 mg/kg u pacientů s IOPD. Při podání každý druhý týden nebyla pozorována akumulace léčiva.

Imunogenita

Ve studii 1, EFC14028/COMET, se u 95,2 % (59 z 62 pacientů) léčených přípravkem Nexviadyme vytvořily protilátky ADA během léčby. Nebyl pozorován jednoznačný trend dopadu ADA na FK.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s LOPD prokázaly, že tělesná hmotnost, věk a pohlaví nemají významný vliv na farmakokinetiku avalglukosidázy alfa.

Porucha funkce jater
Farmakokinetika avalglukosidázy alfa nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin
Nebyla provedena žádná formální studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku avalglukosidázy alfa. Na základě populační farmakokinetické analýzy dat od 75 pacientů s LOPD, kterým byla podávána dávka 20 mg/kg, včetně 6 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (výchozí rychlost glomerulární filtrace: 60 až 89 ml/min), nebyl pozorován žádný relevantní vliv poruchy funkce ledvin na expozici avalglukosidáze alfa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, které zahrnovaly farmakologické cílové parametry bezpečnosti, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Avalglukosidáza alfa nezpůsobila žádné nežádoucí účinky v kombinované studii plodnosti samců a samic myší až do 50 mg/kg podávaných i. v. každý druhý týden (9,4násobek AUC v ustáleném stavu u člověka při doporučené dávce 20 mg/kg každý druhý týden u pacientů s LOPD) (viz bod 4.6).

Ve studii embryofetální toxicity na myších vedlo podání avalglukosidázy v nejvyšší dávce 50 mg/kg/den (17násobek AUC v ustáleném stavu u člověka při doporučené dávce 20 mg/kg každé dva týdny u pacientů s LOPD) ke zvýšení postimplantační ztráty a průměrného počtu pozdních resorpcí. Při dávce 20 mg/kg/den nebyly pozorovány žádné účinky (4,8násobek AUC u člověka v ustáleném stavu při doporučené dávce 20 mg/kg každé dva týdny u pacientů s LOPD). Avalglukosidáza alfa neprochází placentou u myší, což naznačuje, že embryofetální účinky při dávce 50 mg/kg/den souvisely s toxicitou pro matku z imunitní odpovědi. Nebyly pozorovány žádné malformace ani vývojové změny.

Ve studii embryofetální toxicity na králících, kterým byla podávána avalglukosidáza alfa v dávce až do 100 mg/kg/den i. v. (91násobek AUC u člověka v ustáleném stavu při doporučené dávce 20 mg/kg každé dva týdny u pacientů s LOPD), nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Ve studii prenatální a postnatální vývojové toxicity na myších po podání avalglukosidázy alfa jednou za dva dny nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Hodnota NOAEL pro reprodukci u samic a pro životaschopnost a růst potomstva činila 50 mg/kg při i. v. podání každý druhý den.

U juvenilních myší byla avalglukosidáza alfa obecně dobře snášena při i. v. podání po dobu 9 týdnů v dávkách do 100 mg/kg každý druhý týden (~2 až 5násobek AUC v ustáleném stavu u člověka při doporučené dávce 40 mg/kg každé dva týdny u pacientů s IOPD). Nejvyšší dávka testovaná u juvenilních zvířat však nestačí k vyloučení potenciálního rizika pro pacienty s IOPD při dávce 40 mg/kg na základě mezních hodnot expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Glycin
Mannitol
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 4 roky

Rekonstituovaný léčivý přípravek

Po rekonstituci byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita po otevření prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný přípravek použit okamžitě.
Není-li použit k okamžitému naředění, doba a podmínky uchovávání přípravku před naředěním jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C.

Naředěný léčivý přípravek

Po naředění byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita při použití v rozmezí od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, a následně po dobu 9 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), aby bylo možné podat infuzi. Používejte aseptické techniky.
Z mikrobiologického hlediska se má léčivý přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, a následně 9 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), aby bylo možné podat infuzi.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (elastomerová pryž), uzávěrem (hliník) a odtrhovacím (flip off) víčkem.

Každé balení obsahuje 1, 5, 10 nebo 25 injekčních lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky jsou určeny pouze na jedno použití.

Rekonstituce

Během rekonstituce má být použita aseptická technika.

1. Počet injekčních lahviček, jež mají být rekonstituovány, se určí individuálně na základě hmotnosti pacienta a doporučené dávky 20 mg/kg nebo 40 mg/kg.
   Hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pro daného pacienta (v mg). Dávka pro pacienta (v mg) / 100 mg/injekční lahvičku = počet injekčních lahviček, které je třeba rekonstituovat. Pokud výsledný počet injekčních lahviček není celé číslo, zaokrouhlete nahoru na nejbližší celý počet injekčních lahviček.
   Příklad: hmotnost pacienta (16 kg) × dávka (20 mg/kg) = dávka pro daného pacienta (320 mg).
   320 mg / 100 mg/injekční lahvičku = 3,2 injekční lahvičky; tj. je třeba rekonstituovat 4 injekční lahvičky.
   Příklad: hmotnost pacienta (16 kg) × dávka (40 mg/kg) = dávka pro daného pacienta (640 mg).
   640 mg / 100 mg/injekční lahvičku = 6,4 lahviček; tj. je třeba rekonstituovat 7 injekčních lahviček.

2. Požadovaný počet injekčních lahviček potřebných pro infuzi je třeba vyjmout z chladničky a nechat je přibližně 30 minut stranou vytemperovat na pokojovou teplotu.

3. Obsah každé injekční lahvičky se má rekonstituovat pomalým vstřikováním 10,0 ml vody pro injekci. Z jedné injekční lahvičky lze získat 100 mg/10 ml (10 mg/ml) roztoku. Je třeba se vyhnout prudkému nárazu vody pro injekci na prášek a tvorbě pěny. Postupuje se tak, že se voda pro injekci přidává po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizovaného prášku. Injekční lahvička má být jemně nakláněna a otáčena, aby se lyofilizovaný prášek rozpustil. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní kroužit ani třepat.

4. Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce má být ihned vizuálně zkontrolován kvůli přítomnosti pevných části nebo změně barvy. Pokud jsou při okamžité kontrole patrné částice nebo došlo ke změně barvy, rekonstituovaný léčivý přípravek se nesmí používat. Nechte roztok úplně rozpustit.

Ředění

5. Rekonstituovaný roztok se má naředit v 5% roztoku glukózy ve vodě na konečnou koncentraci 0,5 mg/ml až 4 mg/ml. Doporučený celkový objem infuze na základě hmotnosti pacienta je uveden v tabulce 6.

6. Objem rekonstituovaného roztoku (vypočítaný podle hmotnosti pacienta) se má pomalu odebrat z injekční lahvičky.

7. Rekonstituovaný roztok má být pomalu a přímo přidán do 5% roztoku glukózy. Je třeba se vyhnout tvorbě pěny nebo promíchání obsahu infuzního vaku. Je nutno zabránit vniknutí vzduchu do infuzního vaku.

8. Obsah infuzního vaku se promíchá opatrným převracením nebo jemným promnutím. Infuzním vakem se nesmí třepat.

9. Aby se zabránilo podání neúmyslně zavedených částic během přípravy i. v. dávky, doporučuje se při aplikaci přípravku Nexviadyme použít 0,2 μm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin. Po dokončení infuze je třeba intravenózní linku propláchnout 5% roztokem glukózy ve vodě.

10. Přípravek Nexviadyme se nesmí podávat stejnou intravenózní linkou s jinými léčivými přípravky.

Tabulka 6 – Celkové infuzní objemy přípravku Nexviadyme podle hmotnosti pacienta v dávce 20 a 40 mg/kg

Rozmezí hmotnosti pacienta (kg)	Celkový objem infuze v dávce 20 mg/kg (ml)	Celkový objem infuze v dávce 40 mg/kg (ml)
1,25 až 5	50	50
5,1 až 10	50	100
10,1 až 20	100	200
20,1 až 30	150	300
30,1 až 35	200	400
35,1 až 50	250	500
50,1 až 60	300	600
60,1 až 100	500	1 000
100,1 až 120	600	1 200
120,1 až 140	700	1 400
140,1 až 160	800	1 600
160,1 až 180	900	1 800
180,1 až 200	1 000	2 000

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. června 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKYA VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku NEXVIADYME na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národní regulační autoritou na obsahu a formátu edukačního programu, včetně způsobu komunikace, způsobů distribuce a na dalších aspektech programu. Cílem

edukačního programu je zvýšení povědomí o imunologickém sledování a podpora správného a bezpečného podávání přípravku v domácím prostředí.
MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Nexviadyme uváděn na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům (HCP), u nichž se očekává, že budou přípravek Nexviadyme předepisovat, vydávat a podávat, poskytnut následující balíček edukačních materiálů, a to prostřednictvím odborných subjektů:

- Příručka pro zdravotnické pracovníky (HCP) pro imunologické sledování a
- Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky (HCP)

Příručka pro zdravotnické pracovníky pro imunologické sledování má zahrnovat následující klíčové prvky:

- Doporučení pro testování:
  - Před první infuzí se důrazně doporučuje základní odběr vzorku séra.
  - Je nutné pravidelně sledovat titry protilátek proti imunoglobulinu G (IgG) a v případě, že pacienti neodpovídají na léčbu, má být zváženo vyšetření IgG protilékových protilátek (ADA) proti avalglukosidáze alfa.
  - Dojde-li u pacientů navzdory pokračující léčbě přípravkem Nexviadyme ke snížení klinického přínosu, může být u léčených pacientů provedeno vyšetření inhibičních protilátek.
  - U pacientů s rizikem alergické reakce nebo s předchozí anafylaktickou reakcí na přípravek Myozyme (alglukosidáza alfa) je třeba zvážit imunologické vyšetření zaměřené na nežádoucí účinek, včetně vyšetření IgG protilátek a protilátek proti imunoglobulinu E (IgE) ADA.
  - Imunologické vyšetření zaměřené na nežádoucí účinek má být zváženo také u pacientů, u kterých se vyskytnou středně závažné/závažné reakce související s podáním infuze (IAR) naznačující hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce.
- Praktické informace ohledně možností testování/ vyšetření a kontaktní údaje:
  - Popis testovacích služeb: dostupné testy/vyšetření, indikace k vyšetření, typ vzorku, frekvence testování, doba odběru
  - Postup při testování: schéma, které shrnuje hlavní kroky pro zdravotnické pracovníky žádající speciální testovací služby

Průvodce domácí infuzí, který bude sloužit jako školící materiál pro zdravotnické pracovníky provádějící domácí infuzi musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního ošetření
- Podrobnosti o přípravě a podávání přípravku Nexviadyme, zahrnující kroky přípravy, rekonstituce, ředění a podávání
- Lékařské vyšetření pacienta před podáním domácí infuze.
- Informace o známkách a příznacích souvisejících s reakcemi spojenými s podáním infuze a doporučená opatření pro zvládnutí nežádoucích účinků, pokud se příznaky objeví.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nexviadyme 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
avalglucosidasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lavička obsahuje avalglucosidasum alfa 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Glycin
Mannitol
Polysorbát 80

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček
25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte ihned po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1579/001 1 injekční lahvička
EU/1/21/1579/002 5 injekčních lahviček
EU/1/21/1579/003 10 injekčních lahviček
EU/1/21/1579/004 25 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nexviadyme 100 mg prášek pro koncentrát
avalglucosidasum alfa
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

Sanofi B.V.-NL

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nexviadyme 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
avalglucosidasum alfa

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nexviadyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nexviadyme používat
3. Jak se přípravek Nexviadyme používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nexviadyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nexviadyme a k čemu se používá

Co je přípravek Nexviadyme
Přípravek Nexviadyme obsahuje enzym zvaný avalglukosidáza alfa – to je kopie přirozeného enzymu zvaného kyselá alfa-glukosidáza (GAA), který lidem s Pompeho nemocí chybí.

K čemu se přípravek Nexviadyme používá
Přípravek Nexviadyme se používá k léčbě pacientů všech věkových skupin, kteří trpí Pompeho nemocí.

Pacienti s Pompeho nemocí mají nízké hladiny enzymu zvaného kyselá alfa-glukosidáza (GAA). Tento enzym pomáhá kontrolovat hladiny glykogenu (typ sacharidu) v těle. Glykogen dodává tělu energii, ale u Pompeho nemoci se vysoké hladiny glykogenu hromadí v různých svalech, což vede k jejich poškození. Tento přípravek nahrazuje chybějící enzym, aby tělo mohlo snižovat hromadění glykogenu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nexviadyme používat

Nepoužívejte přípravek Nexviadyme
Pokud jste někdy měl(a) život ohrožující alergickou (hypersenzitivní) reakci na avalglukosidázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) a tyto reakce se znovu objevily po ukončení a opětovném zahájení léčby.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Nexviadyme se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Ihned se poraďte se svým lékařem, pokud léčba přípravkem Nexviadyme způsobí:

- alergické reakce, včetně anafylaxe (těžká alergická reakce) – příznaky viz níže v bodě „Možné nežádoucí účinky“
- reakce související s podáním infuze během podávání léku nebo během několika hodin po podání – příznaky viz níže v bodě „Možné nežádoucí účinky“

Informujte rovněž svého lékaře, pokud máte otoky nohou nebo rozsáhlé otoky těla. Váš lékař rozhodne, zda je nutné infuzi přípravku Nexviadyme zastavit a poskytne Vám vhodnou léčbu. Váš lékař také rozhodne, zda Vám může být avalglukosidáza alfa i nadále podávána.

Další léčivé přípravky a přípravek Nexviadyme
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Údaje o podávání přípravku Nexviadyme těhotným ženám nejsou k dispozici. Během těhotenství Vám nesmí být přípravek Nexviadyme podán, dokud Vám to lékař výslovně nedoporučí. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda můžete přípravek Nexviadyme používat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Nexviadyme může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vhledem k tomu, že se jako reakce související s podáváním infuze mohou objevit závrať, nízký krevní tlak a ospalost, může to mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje v den podání infuze.

3. Jak se přípravek Nexviadyme používá

Přípravek Nexviadyme Vám bude podán pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou Pompeho nemoci.

Dříve než Vám bude přípravek Nexviadyme podán, Vám mohou být podány další léky ke zmírnění některých nežádoucích účinků. Mezi takové léky patří antihistaminika, steroid a léky na snížení horečky (např. paracetamol).

Dávka přípravku Nexviadyme závisí na Vaší hmotnosti a bude Vám podávána jednou za 2 týdny.

- Doporučená dávka přípravku Nexviadyme je 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

<u>Domácí infuze</u>
Váš lékař může zvážit podání infuze přípravku Nexviadyme v domácím prostředí, je-li je to pro Vás bezpečné a vhodné. Pokud se u Vás během infuze přípravku Nexviadyme vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, může zdravotnický pracovník, který Vám bude domácí infuzi podávat, infuzi zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

<u>Pokyny pro správné použití</u>
Přípravek Nexviadyme se podává infuzí do žíly (nitrožilní infuzí). Přípravek se dodává zdravotnickému pracovníkovi ve formě prášku, který se před infuzí smísí se sterilní vodou a dále se zředí roztokem glukózy.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Nexviadyme, než mělo být podáno
Přílišná rychlost infuze přípravku Nexviadyme může vést k návalu horka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Nexviadyme
Jestliže jste vynechal(a) infuzi, kontaktujte prosím svého lékaře. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nexviadyme
Pokud si přejete léčbu přípravkem Nexviadyme ukončit, řekněte to svému lékaři. Příznaky Vašeho onemocnění se mohou po ukončení léčby zhoršit.

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se u pacientů většinou objevují během podávání infuze přípravku Nexviadyme nebo krátce poté. Pokud se u Vás objeví reakce související s podáním infuze nebo alergická reakce, ihned informujte svého lékaře. Váš lékař Vám může před infuzí podat léky, které zabrání výskytu takových reakcí.

Reakce související s podáním infuze
Reakce související s podáním infuze jsou většinou mírné nebo středně závažné. Mezi příznaky reakce související s podáním infuze patří nepříjemný pocit na hrudi, zvýšený krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence, zimnice, kašel, průjem, únava, bolest hlavy, onemocnění podobné chřipce, pocit na zvracení, zvracení, zarudnutí očí, bolest paží a nohou, zarudnutí kůže, svědění kůže, vyrážka a kopřivka.

Alergické reakce
Alergické reakce mohou zahrnovat příznaky jako obtíže při dýchání, tlak na hrudi, zrudnutí, kašel, závratě, pocit na zvracení, zarudnutí dlaní a chodidel, svědění dlaní a chodidel, otok dolního rtu a jazyka, nízká hladina kyslíku v krvi a vyrážka.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)
- Přecitlivělost
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Svědění kůže
- Vyrážka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)
- Anafylaxe (závažná alergická reakce)
- Závratě
- Ospalost
- Třes
- Pocit pálení
- Zarudnutí očí
- Svědění očí
- Otok víček
- Zrychlený tep
- Zrudnutí
- Zvýšený krevní tlak
- Snížený krevní tlak
- Zmodrání kůže a rtů
- Návaly horka
- Bledá kůže
- Kašel
- Obtížné dýchání

- Podráždění hrdla
- Bolest v ústech a krku
- Průjem
- Zvracení
- Otok rtu
- Otok jazyka
- Bolest břicha
- Bolest horní části břicha
- Poruchy trávení
- Kopřivka
- Zarudnutí rukou
- Zarudnutí kůže
- Červená vyrážka
- Nadměrné pocení
- Svědivá vyrážka
- Kožní ložisko
- Svalové křeče
- Bolest svalů
- Bolest paže nebo nohy
- Bolest v boku
- Únava
- Zimnice
- Horečka
- Nepříjemný pocit na hrudi
- Bolest
- Onemocnění podobné chřipce
- Bolest v místě infuze
- Nízká hladina kyslíku v krvi
- Slabost
- Otok obličeje
- Pocit chladu nebo tepla

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)
- Zánět očí
- Necitlivost nebo brnění
- Slzení očí
- Porucha srdečního rytmu
- Zrychlené dýchání
- Otok hrdla
- Necitlivost úst, jazyka nebo rtu
- Brnění úst, jazyka nebo rtu
- Potíže s polykáním
- Otok kůže
- Změna barvy kůže
- Bolest obličeje
- Zvýšená tělesná teplota
- Únik infuze do okolní tkáně
- Bolest kloubů v místě infuze
- Vyrážka v místě infuze
- Reakce v místě infuze
- Svědění v místě infuze
- Lokalizovaný edém

- Otoky paží a nohou
- Abnormální dýchací šelesty (sípání)
- Krevní test na zánět
- Snížená citlivost na dotek, bolest a teplotu
- Nepříjemný pocit v ústech (včetně pocitu pálení rtů)

Hlášené nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nexviadyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:
Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Rekonstituovaný roztok:
Rekonstituovaný roztok je třeba okamžitě naředit. Rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C.

Naředěný roztok:
Naředěný roztok je třeba okamžitě použít. Naředěný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C a následně 9 hodin při pokojově teplotě (do 25 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého doktora, lékárníka nebo sestry, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nexviadyme obsahuje
- Léčivou látkou je avalglucosidasum alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje avalglucosidasum alfa 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje avalglucosidasum alfa 10 mg na ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou
    - Histidin
    - Monohydrát histidin-hydrochloridu
    - Glycin
    - Mannitol
    - Polysorbát 80

Jak přípravek Nexviadyme vypadá a co obsahuje toto balení
Avalglukosidáza alfa je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (100 mg/injekční lahvičku). Jedno balení obsahuje 1, 5, 10 nebo 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Prášek má bílou až světle žlutou barvu. Po rekonstituci tvoří čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Rekonstituovaný roztok je třeba dále naředit.

Držitel rozhodnutí o registraci
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

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

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

Tel: +351 21 35 89 400

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rekonstituce

Během rekonstituce má být použita aseptická technika.

1. Určete počet injekčních lahviček, jež mají být rekonstituovány, individuálně na základě hmotnosti pacienta a doporučené dávky 20 mg/kg nebo 40 mg/kg.
   Hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pro daného pacienta (v mg). Dávka pro pacienta (v mg) / 100 mg/injekční lahvičku = počet injekčních lahviček, které je třeba rekonstituovat. Pokud výsledný počet injekčních lahviček není celé číslo, zaokrouhlete nahoru na nejbližší celý počet lahviček.
   Příklad: hmotnost pacienta (16 kg) × dávka (20 mg/kg) = dávka pro daného pacienta (320 mg).
   320 mg / 100 mg/injekční lahvičku = 3,2 injekční lahvičky; tj. je třeba rekonstituovat 4 injekční lahvičky.
   Příklad: hmotnost pacienta (16 kg) × dávka (40 mg/kg) = dávka pro daného pacienta (640 mg).
   640 mg / 100 mg/injekční lahvičku = 6,4 injekčních lahviček; tj. je třeba rekonstituovat 7 injekčních lahviček.

2. Požadovaný počet injekčních lahviček potřebných pro infuzi vyjměte z chladničky a nechte je cca. 30 minut stranou vytemperovat na pokojovou teplotu.

3. Obsah každé injekční lahvičky rekonstituujte pomalým vstřikováním 10,0 ml vody pro injekci. Z jedné injekční lahvičky získáme 100 mg/10 ml (10 mg/ml) roztoku. Vyhněte se prudkému nárazu vody pro injekci na prášek a tvorbě pěny. Docílíte toho tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizovaného prášku. Injekční lahvičku opatrně naklánějte a otáčejte. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní kroužit ani třepat.

4. Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce ihned vizuálně zkontrolujte kvůli přítomnosti pevných částic nebo změně barvy. Pokud jsou při okamžité kontrole patrné částice nebo došlo ke změně barvy, roztok nepoužívejte. Nechte roztok úplně rozpustit.

Ředění

5. Rekonstituovaný roztok se má naředit v 5% roztoku glukózy ve vodě na konečnou koncentraci 0,5 mg/ml až 4 mg/ml. Doporučený celkový objem infuze na základě hmotnosti pacienta je uveden v tabulce 1.

6. Pomalu odeberte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku (vypočteno podle hmotnosti pacienta) z injekční lahvičky.

7. Rekonstituovaný roztok přidávejte pomalu a přímo do 5% roztoku glukózy. Dbejte na to, aby nedocházelo k tvorbě pěny nebo k promíchání obsahu infuzního vaku. Zabraňte vniknutí vzduchu do infuzního vaku.

8. Promíchejte obsah infuzního vaku opatrným převracením nebo jemným promnutím. Infuzním vakem netřepejte.

9. Aby se zabránilo podání neúmyslně zavedených částic během přípravy i. v. dávky, doporučuje se při aplikaci přípravku Nexviadyme použít 0,2 μm in-line filtr s nízkou vazbou bílkovin. Po dokončení infuze je třeba intravenózní linku propláchnout 5% roztokem glukózy ve vodě.

10. Přípravek Nexviadyme nepodávejte stejnou intravenózní linkou s jinými léčivými přípravky.

Tabulka 1: Celkové objemy infuze přípravku Nexviadyme podle hmotnosti pacienta v dávce 20 a 40 mg/kg

Rozmezí hmotnosti pacienta (kg)	Celkový objem infuze v dávce 20 mg/kg (ml)	Celkový objem infuze v dávce 40 mg/kg (ml)
1,25 až 5	50	50
5,1 až 10	50	100
10,1 až 20	100	200
20,1 až 30	150	300
30,1 až 35	200	400
35,1 až 50	250	500
50,1 až 60	300	600
60,1 až 100	500	1 000
100,1 až 120	600	1 200
120,1 až 140	700	1 400
140,1 až 160	800	1 600
160,1 až 180	900	1 800
180,1 až 200	1 000	2 000

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Domácí infuze

Domácí infuze přípravku Nexviadyme lze zvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí a v anamnéze několik měsíců nemají výskyt středně závažných nebo závažných IAR. Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuze lze učinit až po pečlivém zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Při hodnocení způsobilosti pacienta k domácí infuzi je třeba vzít v úvahu základní komorbidity pacienta a jeho schopnost dodržovat požadavky pro podávání domácí infuze. Je třeba zvážit následující kritéria:

- Pacient nesmí souběžně trpět žádným onemocněním, které by podle názoru lékaře mohlo ovlivnit jeho schopnost tolerovat infuzi.
- Pacientův zdravotní stav je považován za stabilní. Před zahájením domácí infuze musí být provedeno komplexní vyšetření.
- Pacient musí několik měsíců dostávat infuze přípravku Nexviadyme pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s Pompeho nemocí v nemocnici nebo v jiném vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči. Předpokladem pro zahájení domácí infuze je zdokumentovaný přehled dobře snášených infuzí bez IAR nebo s mírnými IAR zvládnutými premedikací.
- Pacient musí být ochotný a schopný dodržovat postupy domácí infuze.
- Musí být vytvořena vhodná infrastruktura pro použití domácí infuze, včetně potřebných zdrojů a postupů pro domácí infuzi a příslušného zaškolení, dostupná pro zdravotnického pracovníka. Zdravotnický pracovník má být dostupný po celou dobu podávání domácí infuze a po stanovenou dobu po infuzi, v závislosti na toleranci pacienta před zahájením domácí infuze.

Pokud se u pacienta během podávání domácí infuze vyskytnou nežádoucí účinky, má se infuze okamžitě zastavit a má se zahájit vhodná léčba. Je možné, že bude zapotřebí podat další infuzi v nemocnici nebo v jiném vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči, dokud nežádoucí účinek neodezní. Dávka a rychlost infuze nesmí být upravovány bez konzultace s odpovědným lékařem.