

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nexviadyme 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 100 mg avalglucosidase alfa.

Efter rekonstitution indeholder ét hætteglas et totalt udtageligt volumen på 10,0 ml med en koncentration på 10 mg avalglucosidase alfa* pr. ml.

*Avalglucosidase alfa er en human sur alfa-glukosidase fremstillet ud fra CHO-celler (*Chinese hamster ovary cells*) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi, som efterfølgende konjugeres med ca. 7 hexamannose strukturer (indeholder hver to terminal mannose-6-phosphat (M6P) molekyledele) til rester af oxideret sialinsyre på molekylet, hvilket øger bis-M6P-niveauet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til lysegult lyofiliseret pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) er indiceret til langvarig enzymerstatningsterapi hos patienter med Pompes sygdom (sur α -glucosidase-mangel).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Nexviadyme skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med Pompes sygdom eller andre nedarvede stofskiftesygdomme eller neuromuskulære sygdomme.

Dosering

Patienter kan præbehandles med antihistamin, antipyretika og/eller kortikosteroid for at forebygge eller reducere allergiske reaktioner.

Den anbefalede dosis avalglucosidase alfa er 20 mg/kg kropsvægt administreret én gang hver anden uge.

Dosisjustering hos IOPD-patienter

Hos de IOPD (Pompes sygdom, *infantile onset*)-patienter, der får en dosis på 20 mg/kg hver anden uge og ikke opnår tilstrækkelig forbedring eller tilstrækkelig hjerte-, respiratorisk- og/eller motorisk funktions-respons, bør en dosisøgning til 40 mg/kg hver anden uge overvejes, såfremt der ikke er nogen sikkerhedsproblemer (f.eks. alvorlig overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner eller risiko for overhydrering).

Hos patienter, som ikke tolererer avalglucosidase alfa 40 mg/kg hver anden uge (f.eks. alvorlig overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner eller risiko for overhydrering), bør det overvejes at reducere dosis til 20 mg/kg hver anden uge (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter >65 år.

Nedsat leverfunktion

Avalglucosidase alfas sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke vurderet, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til sådanne patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Avalglucosidase alfas sikkerhed og virkning hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er ikke vurderet, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population (patienter i alderen 6 måneder og yngre)

Avalglucosidase alfas sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 måneder og yngre er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data vedr. patienter i alderen 6 måneder og yngre.

Administration

Nexviadyme hætteglas er kun til engangsbrug og lægemidlet skal administreres som en intravenøs infusion.

Infusionen skal administreres trinvist alt efter patientens respons og velbefindende.

Det anbefales, at infusionen indledes med en hastighed på 1 mg/kg/time og øges gradvist for hver 30 minutter, hvis der ikke er nogen tegn på infusionsrelaterede reaktioner (IAR), i henhold til tabel 1. De vitale funktioner måles ved hvert trin, inden infusionshastigheden øges.

Tabel 1 – Skema over infusionshastighed

Anbefalet dosis		Infusionshastighed (mg/kg/time)					Cirka varighed (t)
		trin 1	trin 2	trin 3	trin 4	trin 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 til 5
40 mg/kg	4-trins proces	1	3	5	7	NA	7
	5-trins proces ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Til patienter med en anbefalet dosis på 20 mg/kg og en kropsvægt på 1,25-5 kg kan der anvendes en maksimal infusionshastighed på 4,8 mg/kg/time.

^b Til IOPD-patienter, som ikke oplever bedring, anbefales det, at dosis øges til 40 mg/kg hver anden uge. Ved en kropsvægt på 1,25-5 kg kan der anvendes en maksimal infusionshastighed på 9,6 mg/kg/time.

I tilfælde af anafylaksi eller en alvorlig overfølsomhedsreaktion eller alvorlige IAR'er skal administration af Nexviadyme øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling indledes. I tilfælde af en mild til moderat overfølsomhedsreaktion eller IAR kan infusionshastigheden nedsættes eller midlertidigt standses og/eller passende medicinsk behandling indledes (se pkt. 4.4).

Symptomer kan vare ved, selvom infusionen midlertidigt afbrydes. Den behandlende læge bør derfor vente mindst 30 minutter på, at symptomerne på reaktionen forsvinder, før det besluttes at stoppe med infusionen resten af dagen. Hvis symptomerne fortager sig, kan infusionen genoptages i 30 minutter ved halvdelen eller langsommere end den hastighed, hvor reaktionerne opstod efterfulgt af en stigning i infusionshastigheden med 50 % i 15-30 minutter. Hvis der ikke opstår symptomer igen, kan

infusionshastigheden sættes op til den hastighed, hvor symptomerne opstod. Infusionshastigheden kan øges yderligere trinvis, indtil den maksimale hastighed er nået.

Hjemmeinfusion

Infusion med Nexviadyme i hjemmet kan overvejes hos patienter, som tolererer infusionerne godt og ikke har moderate eller alvorlige infusionsrelaterede reaktioner i anamnesen i de sidste par måneder. Beslutningen om at lade patienten overgå til hjemmeinfusion træffes efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Patientens underliggende sygdomme og evne til at overholde kravene til hjemmeinfusion bør tages i betragtning, når patienten vurderes med henblik på at modtage hjemmeinfusion. Følgende kriterier bør tages i betragtning:

- Patienten må ikke have eksisterende sygdomme, som efter lægens vurdering kan påvirke patientens evne til at tolerere infusionen.
- Patienten vurderes som medicinsk stabil. Der skal foretages en omfattende undersøgelse, før hjemmeinfusion initieres.
- Patienten skal have modtaget Nexviadyme-infusioner under opsyn af en læge med speciale i behandling af patienter med Pompes sygdom i et par måneder på f.eks. et hospital eller en klinik til ambulant behandling. Et dokumenteret mønster af veltolererede infusioner uden infusionsrelaterede reaktioner eller med milde infusionsrelaterede reaktioner, som blev kontrolleret med præmedicinering, er en forudsætning for at kunne initiere hjemmeinfusion.
- Patienten skal være villig til og i stand til at følge proceduren for hjemmeinfusion.
- Der skal etableres infrastruktur, hjælpemidler og procedurer til hjemmeinfusionen, herunder oplæring, som skal være tilgængelig for sundhedspersonen. Sundhedspersonen skal være til rådighed under hele hjemmeinfusionen og i et nærmere fastsat tidsrum efter infusionen, alt afhængig af, hvor godt patienten har tolereret infusionerne, før hjemmeinfusion blev initieret.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal infusionen straks afbrydes og passende medicinsk behandling påbegyndes (se pkt. 4.4). De efterfølgende infusioner vil muligvis skulle finde sted på hospitalet eller en klinik til ambulant behandling, indtil disse bivirkninger ikke længere opstår. Dosis og infusionshastighed må ikke ændres uden at konsultere den behandlende læge.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, når reeksponering ikke har givet positivt resultat (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaksi)

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, hos patienter, der behandles med Nexviadyme (se pkt. 4.8).

Der skal være passende nødhjælpsbehandling til rådighed, herunder genoplivningsudstyr, hos især patienter med hypertrofisk kardiomyopati og patienter med betydeligt kompromitteret respiratorisk funktion, når Nexviadyme administreres.

I tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner skal Nexviadyme omgående seponeres og passende medicinsk behandling igangsættes. Risici og fordele ved at genoptage behandling med Nexviadyme bør afvejes efter et tilfælde af anafylaksi eller en alvorlig

overfølsomhedsreaktion. Nogle patienter er blevet reeksponeret med en langsommere infusionshastighed og med en dosis, der var lavere end den anbefalede dosis. Hos patienter med svær overfølsomhed kan et desensibiliseringsforløb med Nexviadyme overvejes. Hvis det beslutes at genoptage behandling med lægemidlet, bør der udvises ekstrem forsigtighed, og passende genoplivningsudstyr skal være til rådighed. Hvis patienten tåler infusionen, kan dosis øges til den anbefalede dosis.

I tilfælde af milde eller moderate overfølsomhedsreaktioner, kan infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen kan midlertidigt afbrydes.

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

I kliniske studier blev der rapporteret infusionsrelaterede reaktioner, som opstod på ethvert tidspunkt under og/eller inden for et par timer efter infusion med Nexviadyme og som var sandsynlige ved høje infusionshastigheder (se pkt. 4.8).

Patienter med akut underliggende sygdom på tidspunktet for infusion med Nexviadyme synes at have en øget risiko for infusionsrelaterede reaktioner. Patienter med fremskreden Pompes sygdom kan have kompromitteret hjerte- eller åndedrætsfunktion, hvilket kan prædisponere dem for en højere risiko for svære komplikationer i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Der kan gives antihistamin, antipyretika og/eller kortikosteroid for at forebygge eller reducere infusionsrelaterede reaktioner. Der kan imidlertid stadig opstå infusionsrelaterede reaktioner efter patienten har modtaget præmedicinering.

Hvis der opstår alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, skal omgående seponering af Nexviadyme-infusionen overvejes og passende medicinsk behandling igangsættes. Risici og fordele ved at genoptage behandling med Nexviadyme bør afvejes efter alvorlige infusionsrelaterede reaktioner. Nogle patienter er blevet reeksponeret med en langsommere infusionshastighed og med en dosis, der var lavere end den anbefalede dosis. Hvis patienten tolererer infusionen, kan dosis øges til den anbefalede dosis. Hvis der opstår milde eller moderate infusionsrelaterede reaktioner på trods af præmedicinering, kan nedsættelse af infusionshastigheden eller midlertidig afbrydelse af infusionen bedre symptomerne (se pkt. 4.8).

Immunogenicitet

Der er rapporteret om udvikling af behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemidlet (*Anti-drug Antibody, ADA*) hos både behandlingsnaive patienter (95 %) og behandlingserfarne patienter (62 %) (se pkt. 4.8).

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner kan opstå uafhængigt af udviklingen af antistoffer mod lægemidlet. Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner var milde eller moderate og blev behandlet ifølge medicinsk standardpraksis. I kliniske studier påvirkede udviklingen af antistoffer mod lægemidlet ikke den kliniske virkning (se pkt. 4.8).

Test for antistoffer mod lægemidlet bør overvejes, hvis patienten ikke responderer på behandlingen. Immunologisk test med henblik på bivirkninger, herunder test for IgG- og IgE-antistoffer mod lægemidlet, kan overvejes hos patienter, som har risiko for allergiske reaktioner eller som tidligere har haft en allergisk reaktion over for *α-glucosidase*.

Kontakt din lokale Sanofi repræsentant eller Sanofi EU Medical Services for oplysninger om *Sanofi Speciality Care testing services*.

Risiko for akut kardiorespiratorisk svigt

Der bør udvises forsigtighed ved administration af Nexviadyme til patienter, der er følsomme over for hypervolæmi eller patienter med akut underliggende respiratorisk sygdom eller kompromitteret hjerte-

og/eller åndedrætsfunktion. Hos disse patienter er væskerestriktion indiceret. Disse patienter har risiko for alvorlig forværring af deres hjerte- eller åndedrætsstatus under infusionen. Passende nødhjælps- og overvågningsforanstaltninger skal være let tilgængelige under infusion med Nexviadyme, og hos nogle patienter er det nødvendigt med en længere observationsperiode baseret på den enkelte patients behov.

Hjertearytmi og pludselig død under generel anæstesi ved anlæggelse af centralt venekateter

Der bør udvises forsigtighed ved administration af generel anæstesi ved anlæggelse af centralt venekateter eller ved andre kirurgiske procedurer hos IOPD-patienter med hypertrofisk kardiomyopati.

Hjertearytmi, herunder ventrikelflimren, ventrikulær takykardi og ventrikulær bradykardi, som medførte hjertestop eller død eller krævede genoplivning eller defibrillering, er associeret med brug af generel anæstesi hos IOPD-patienter med hypertrofisk kardiomyopati.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Da avalglucosidase alfa er et rekombinant, humant protein, er det usandsynligt, at det vil medføre CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af Nexviadyme hos gravide kvinder.

Dyrestudier har ikke påvist direkte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Indirekte virkninger på fosteret hos mus anses som et anafylaktisk respons på avalglucosidase alfa (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Der kan ikke drages konklusioner om, hvorvidt Nexviadyme er sikkert at anvende under graviditet. Nexviadyme bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici, herunder risici for fosteret.

Amning

Der foreligger ikke data om, hvorvidt Nexviadyme udskilles i modermælken eller om Nexviadymes virkning på mælkeproduktionen eller det ammede barn. Der kan ikke drages konklusioner om, hvorvidt Nexviadyme er sikkert at anvende under amning. Nexviadyme må kun anvendes under amning, hvis de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici, herunder risici for fosteret (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om Nexviadymes påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier med mus påviste ikke nedsat fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nexviadyme påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, hypotension og døsighed er indberettet som infusionsrelaterede reaktioner, og evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan derfor muligvis være påvirket på infusionsdagen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De alvorlige bivirkninger, der er rapporteret hos patienter, som behandles med Nexviadyme, var åndedrætsbesvær og kulderystelser hos 1,4 % af patienterne, og hos 0,7 % af patienterne var det

hovedpine, dyspnø, hypoksi, tungeødem, kvalme, pruritus, urticaria, misfarvning af huden, ubehag i brystet, pyreksi, forhøjet eller lavt blodtryk, forhøjet kropstemperatur, takykardi og reduceret iltmætning. Der blev rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos 60,6 % af patienterne, anafylaksi hos 2,8 % af patienterne og infusionsrelaterede reaktioner hos 39,4 % af patienterne. Hos i alt 4,9 % af de patienter, der fik Nexviadyme i kliniske studier, blev behandlingen permanent seponeret; hos 2,8 % af patienterne blev behandlingen seponeret på grund af følgende bivirkninger, der alle blev anset som værende relateret til Nexviadyme: åndedrætsbesvær, ubehag i brystet, svimmelhed, hoste, kvalme, hedeture, okulær hyperæmi, urticaria og erytem.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (>5 %) var pruritus (13,4 %), kvalme (12 %), hovedpine (10,6 %), udslæt (10,6 %), urticaria (8,5 %), kulderystelser (7,7 %), voldsom træthed (7,7 %) og erythem (5,6 %).

Den samlede sikkerhedsanalyse fra 4 kliniske studier (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO og LTS13769/NEO-EXT) omfattede i alt 142 patienter (118 voksne og 24 pædiatriske patienter) (1 pædiatrisk patient direkte inkluderet i Studie 1's åbne forlængelsesperiode)), der blev behandlet med Nexviadyme. De bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Nexviadyme i den samlede analyse af de kliniske studier, er angivet i tabel 2.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger i henhold til systemorganklasse og vist efter hyppighedskategori: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

På grund af den lille patientpopulation er en bivirkning, der blev indberettet fra 2 patienter, klassificeret som almindelig. Inden for hver hyppighedsgruppe angives bivirkninger efter aftagende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med Nexviadyme i en samlet analyse af kliniske studier (N=142)

Systemorganklasse	Hyppighed	Foretrukken term
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Konjunktivitis
Immunsystemet	Meget almindelig Almindelig	Overfølsomhed Anafylaksi
Nervesystemet	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Hovedpine Svimmelhed Tremor Somnolens Brændende fornemmelse Paræstesi
Øjne	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Okulær hyperæmi Konjunktival hyperæmi Øjenpruritus Øjenlågsødem Øget tåresekretion
Hjerte	Almindelig Ikke almindelig	Takykardi Ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Hypertension Rødme Hypotension Cyanose Hedeture Bleghed

Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Hoste Dyspnø Åndedrætsbesvær Halsirritation Orofaryngeal smerte Takypnø Laryngealt ødem
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Kvalme Diarré Opkastning Hævelse af læber Hævelse af tunge Abdominalsmarter Øvre abdominalsmarter Dyspepsi Oral hypæstesi Oral paræstesi Dysfagi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Pruritus Udslæt Urticaria Erytem Erytem i håndfladen Hyperhidrose Erytematøst udslæt Kløende udslæt Hudplaques Angioødem Misfarvning af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig	Muskelkramper Myalgi Smerter i ekstremiteter Flankesmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Voldsom træthed Kulderystelser Ubehag i brystet Smerter Influenza-lignende sygdom Smerter ved infusionsstedet Pyreksi Asteni Ansigtsoedem Kuldefornemmelse Vardefornemmelse Træghed Smerter i ansigtet Hypertermi Ekstravasation på infusionsstedet Ledsmerter ved infusionsstedet Udslæt på infusionsstedet Reaktion på infusionsstedet Urticaria ved infusionsstedet Lokalt ødem Perifer hævelse
Undersøgelser	Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk Reduceret iltmætning Forhøjet kropstemperatur Forhøjet hjerterefrekvens Unormal vejrtrækningslyd Forhøjet komplementfaktor Forhøjet immunkompleksniveau

Tabel 2 omfatter behandlingsrelaterede bivirkninger, som formodes at have en biologisk plausibel sammenhæng med avalglucosidase alfa baseret på SmPC'et for alglucosidase alfa.

I et komparativt studie, EFC14028/COMET, blev 100 LOPD (Pompes sygdom, *late-onset*)-patienter i alderen 16-78 år, som ikke tidligere var blevet behandlet med enzymerstatningsterapi, behandlet med enten 20 mg/kg Nexviadyme (n=51) eller 20 mg/kg alglucosidase alfa (n=49). I løbet af den dobbelt-blindede periode med aktiv kontrol på 49 uger, blev der rapporteret alvorlige bivirkninger hos 2 % af de patienter, som blev behandlet med Nexviadyme og hos 6,1 % af de patienter, som blev behandlet med alglucosidase alfa. Hos i alt 8,2 % af de patienter, der modtog alglucosidase alfa i studiet, blev behandlingen permanent seponeret på grund af bivirkninger; ingen patienter fra Nexviadyme-gruppen fik behandlingen permanent seponeret. De hyppigst rapporterede bivirkninger (>5 %), hos patienter behandlet med Nexviadyme, var hovedpine, kvalme, pruritus, urticaria og voldsom træthed.

De 95 patienter, som indgik i den åbne forlængelsesperiode af EFC14028/COMET, bestod af 51 patienter, som fortsatte behandlingen med Nexviadyme og 44 patienter, som skiftede fra alglucosidase alfa til Nexviadyme.

I løbet af den åbne forlængelseperiode blev der rapporteret alvorlige bivirkninger hos 3 (5,8 %) af patienterne, der fortsatte med Nexviadyme-behandlingen under hele studiet og hos 3 (6,8 %) af patienterne, som skiftede til Nexviadyme. De hyppigst rapporterede bivirkninger (> 5 %) hos patienterne, der fortsatte med Nexviadyme-behandlingen under hele studiet, var kvalme, kulderystelser, erytem, pruritus og urticaria. De hyppigst rapporterede bivirkninger (> 5 %), hos patienterne, der skiftede til Nexviadyme, var pruritus, udslæt, hovedpine, kvalme, kulderystelser, træthed og urticaria.

Der blev ikke rapporteret om bivirkninger eller IAR'er hos de patienter, der blev direkte inkluderet i den åbne forlængelsesperiode.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed (inklusive anafylaksi)

I en samlet sikkerhedsanalyse oplevede 86/142 (60,6 %) patienter overfølsomhedsreaktioner, herunder 7/142 (4,9 %) patienter, som rapporterede svære overfølsomhedsreaktioner og 4/142 (2,8 %) patienter, som oplevede anafylaksi. Nogle af overfølsomhedsreaktionerne var IgE-medierede. Symptomer og tegn på anafylaksi omfattede tungeødem, hypotension, hypoksi, åndedrætsbesvær, trykken for brystet, generaliseret ødem, generaliseret rødme, varmeformelse, hoste, svimmelhed, dysartri, strammende fornemmelse i halsen, dysfagi, kvalme, røde håndflader, hævelse af underlæbe, nedsat vejrtrækningslyd, røde fødder, hævelse af tunge, kløende håndflader og fødder og lav iltmætning. Symptomerne på alvorlige overfølsomhedsreaktioner omfattede tungeødem, respirationsstop, åndedrætsbesvær, generaliseret ødem, erytem, urticaria og udslæt.

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

I en samlet sikkerhedsanalyse blev der rapporteret IAR'er hos ca. 56/142 (39,4 %) af de patienter, der blev behandlet med avalglucosidase alfa i kliniske studier. Der blev rapporteret alvorlige IAR'er hos 6/142 (4,2 %) af patienterne herunder symptomer som åndedrætsbesvær, hypoksi, ubehag i brystet, generaliseret ødem, tungeødem, dysfagi, kvalme, erytem, urticaria og forhøjet eller lavt blodtryk. IAR'er der blev rapporteret hos flere end 1 patient omfattede åndedrætsbesvær, ubehag i brystet, dyspnø, hoste, nedsat iltmætning, halsirritation, dyspepsi, kvalme, opkastning, diarré, hævede læber, hævelse af tungen, erytem, palmart erytem, udslæt, erytematøst udslæt, pruritus, urticaria, hyperhidrose, hudplaques, okulær hyperæmi, øjenlægsødem, ansigtsødem, forhøjet eller lavt blodtryk, takykardi, hovedpine, svimmelhed, tremor, brændende fornemmelse, smerter (herunder smerter i ekstremiteter, øvre abdominalsmerter, orofaryngeale smerter og flankesmerter), somnolens, træthed, pyreksi, influenzalignende sygdom, kulderystelser, rødmen, varme- eller kuldefornemmelse, cyanose og bleghed. Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner blev vurderet som værende milde til moderate.

I det komparative studie EFC14028/COMET rapporterede færre LOPD-patienter i avalglucosidase alfa-gruppen mindst 1 IAR (13/51 [25,5 %]) sammenlignet med alglucosidase alfa-gruppen (16/49 [32,7 %]). Der blev ikke rapporteret alvorlige IAR'er hos patienterne i avalglucosidase alfa-gruppen men blev rapporteret hos 2 patienter i alglucosidase alfa-gruppen (svimmelhed, nedsat syn, hypotension, dyspnø, koldsved og kulderystelser). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede IAR'er (>2 patienter) i avalglucosidase alfa-gruppen var pruritus (7,8 %) og urticaria (5,9 %), og i alglucosidase alfa-gruppen var det kvalme (8,2 %), pruritus (8,2 %) og rødme (6,1 %). Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner, der blev rapporteret hos 7 (13,7 %) patienter i avalglucosidase alfa-gruppen og hos 10 [20,4 %] patienter i alglucosidase alfa-gruppen) var milde.

I løbet af den åbne forlængelsesperiode blev der rapporteret IAR'er hos 12 (23,5 %) af patienterne, der fortsatte Nexviadyme-behandlingen under hele studiet; IAR'er rapporteret hos flere end 1 patient var kvalme, kulderystelser, erytem, pruritus, pyreksi, urticaria, udslæt og okulær hyperæmi. IAR'er blev rapporteret hos 22 (50 %) af patienterne, der skiftede til Nexviadyme. IAR'er rapporteret hos flere end 1 patient var pruritus, hovedpine, udslæt, kvalme, kulderystelser, træthed, urticaria, åndedrætsbesvær, kuldefornemmelse, ubehag i brystet, erytem, erytematøst udslæt, kløende udslæt, hudplaques, brændende fornemmelse, hævede læber og hævelse af tungen. I begge grupper faldt antallet af IAR'er over tid.

Immunogenicitet

Forekomsten af ADA-respons mod avalglucosidase alfa hos behandlede patienter med Pompes sygdom, er vist i tabel 3. Mediantid til serokonversion var 8,3 uger.

Hos behandlingsnaive, voksne patienter blev der observeret IAR'er hos både ADA-positive og ADA-negative patienter. Der blev observeret en stigning i forekomsten af IAR'er og overfølsomhed i takt med stigende IgG-ADA titre. Hos behandlingsnaive patienter sås en tendens til en stigende forekomst af IAR'er i takt med stigende ADA-titre, hvor den højeste forekomst af IAR'er (69,2 %) blev rapporteret i det høje ADA-titerinterval ≥ 12.800 sammenlignet med en forekomst på 33,3 % hos patienter med intermediær ADA-titer 1.600-6.400, en forekomst på 14,3 % hos patienter med lav ADA-titer 100-800 og en forekomst på 33,3 % hos patienter, som var ADA-negative. Hos voksne patienter, med behandlingserfaring for enzymerstatningsterapi, var forekomsten af IAR'er og overfølsomhed højere hos patienter, som udviklede behandlingsrelateret ADA i forhold til patienter, som var ADA-negative. Én (1) behandlingsnaiv patient og 2 behandlingserfarne patienter udviklede anafylaksi. Forekomsten af IAR'er er ens hos pædiatriske patienter med ADA-positiv status og ADA-negativ status. Én behandlingserfaren pædiatrisk patient udviklede anafylaksi (se pkt. 4.4). (se pkt. 4.4).

I det kliniske studie EFC14028/COMET udviklede 81 ud af 96 (84,4 %) patienter behandlingsrelateret ADA. Størstedelen af patienterne udviklede ADA-titer i det lave til intermediære interval, og 7 patienter rapporterede HSAT (*High Sustained Antibody Titers, HSAT*) mod Nexviadyme. Evalueringen af ADA krydsreaktivitet ved uge 49 viste, at patienter udvikler antistoffer, som er krydsreaktive over for alglucosidase alfa og Nexviadyme hos 3 (5,9 %) patienter. Variabel påvirkning af farmakokinetik, farmakodynamik og effektmålinger blev observeret blandt patienter med høje titre, mens der hos de fleste patienter ikke var klinisk signifikant påvirkning af ADA på effekten (se pkt. 5.2).

Tabel 3 – Forekomst af behandlingsrelateret ADA i LOPD- og IOPD-patientpopulationen

	Nexviadyme			
	Behandlings-naive patienter Avalglucosidase alfa ADA ^a	Behandlingserfarne patienter ^b Avalglucosidase alfa ADA		
	Voksne 20 mg/kg hver anden uge	Voksne 20 mg/kg hver anden uge	Pædi- triske patienter 20 mg/kg hver anden uge	Pædi- triske patienter 40 mg/kg hver anden uge
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA ved baseline	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Behandlingsrelateret ADA	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutraliserende antistof				
Begge typer neutraliserende antistof	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Hæmning af enzymaktivitet, kun	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Hæmning af enzymoptagelse, kun	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Omfatter to pædiatriske patienter

^b Behandlingserfarne patienter havde før eller under det kliniske studie fået behandling med alglucosidase alfa i mellem 0,9 og 9,9 år for voksne patienter og 0,6 og 11,8 år for pædiatriske patienter.

^c ND (*not determined*), ikke påvist

Pædiatrisk population

Bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier i den pædiatriske population (19 pædiatriske patienter med IOPD i alderen 1-12 år (gennemsnitsalder 6,8) og to pædiatriske patienter (på henholdsvis 9 og 16 år med LOPD) var de samme som de bivirkninger, der blev rapporteret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Excessiv infusionshastighed af Nexviadyme kan medføre hedeure. I det kliniske studie fik pædiatriske patienter doser på op til 40 mg/kg kropsvægt en gang hver anden uge og der blev ikke identificeret specifikke tegn og symptomer efter de højere doser. For behandling af bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer, ATC-kode: A16AB22.

Virkningsmekanisme

Avalglucosidase alfa er en rekombinant human sur α -glucosidase (rhGAA), som er en eksogen kilde til GAA. Avalglucosidase alfa er en modifikation af alglucosidase alfa, hvori ca. 7 hexamannose strukturer med hver især 2 terminale mannose-6-phosphat (bis-M6P) dele konjugeres til restmængder af oxideret sialinsyre på alglucosidase alfa. I avalglucosidase alfa er der 15 gange så mange mannose-6-phosphat (M6P) -bestande sammenlignet med alglucosidase alfa. Binding til M6P-receptorer på celleoverfladen har vist at ske via kulhydratgrupper på GAA-molekylet, hvorefter det internaliseres og transporteres ind i lysosomerne, hvor det gennemgår proteolytisk spaltning, der medfører øget enzymatisk aktivitet for at nedbryde glykogen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier med patienter med LOPD

Studie 1, EFC14028/COMET, var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindt multicenterstudie, hvis formål var at sammenligne sikkerhed og virkning af Nexviadyme og alglucosidase alfa hos 100 behandlingsnaive LOPD-patienter i alderen 16-78 år ved behandlingsstart. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 afhængig af *baseline* forceret vitalkapacitet (FVC), køn, alder og land til at få 20 mg/kg af enten Nexviadyme eller alglucosidase alfa en gang hver anden uge i 12 måneder (49 uger).

Studie 1 omfattede en åben forlængelse af behandlingsperioden, hvor alle patienter i alglucosidase alfa-armen skiftede til Nexviadyme og fortsatte behandlingen op til mindst uge 145. Samlet set, blev 95 patienter inkluderet i den åbne periode (51 fra Nexviadyme-armen og 44 fra alglucosidase alfa-armen). Yderligere en pædiatrisk patient blev inkluderet direkte i den forlængede behandlingsperiode med Nexviadyme.

Det primære endepunkt i studie 1 var ændring i forventet FVC % i oprejst stilling fra *baseline* indtil 12 måneder (uge 49). Ved uge 49 var den forventede MK-middelændring (SE) i FVC % for patienter, der blev behandlet med Nexviadyme og alglucosidase alfa henholdsvis 2,89 % (0,88) og 0,46 % (0,93). Den klinisk signifikante LS-middelforskel på 2,43 % (95 % KI: -0,13; 4,99) mellem Nexviadyme og alglucosidase alfa i forventet FVC % oversteg den prædefinerede non-inferioritetsmargin på -1,1 og opnåede dermed statistisk non-inferioritet ($p=0,0074$). Studiet viste ikke statistisk signifikant superioritet ($p=0,0626$), og undersøgelsen af de sekundære endepunkter blev udført uden multiplicitetsjustering.

Resultaterne for det primære endepunkt er beskrevet i detaljer i tabel 4.

For patienterne, der skiftede fra alglucosidase alfa til Nexviadyme-behandling efter uge 49, var LS-middelændringen i forudsagt FVC % fra uge 49 til uge 145 0,81 (1,08) (95 % KI: -1,32; 2,95). En stabilisering i forudsagt FVC % blev opretholdt efter skift til Nexviadyme i alglucosidase alfa-gruppen med værdier svarende til Nexviadyme-gruppen i uge 145. Patienterne, der fortsatte i Nexviadyme-armen opretholdt en bedring i forudsagt FVC % sammenlignet med *baseline*.

Tabel 4 - LS Gennemsnitlig ændring i forventet FVC % i oprejst stilling fra *baseline* til uge 49

		Nexviadyme (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)
Forceret vitalkapacitet forventet % i oprejst stilling			
<i>Baseline</i> inden behandling	Middelværdi (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Uge 13	LS-middelændring (SE) fra <i>baseline</i>	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Uge 25	LS-middelændring (SE) fra <i>baseline</i>	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Uge 37	LS-middelændring (SE) fra <i>baseline</i>	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Uge 49	Middelværdi (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Estimeret ændring fra <i>baseline</i> til uge 49 (MMRM)	LS-middelændring (SE) fra <i>baseline</i>	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Estimeret ændring fra <i>baseline</i> til uge 49 (MMRM)	LS-middel (95 % KI) p-værdi ^b p-værdi ^c	2,43 ^a (-0,13;4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: *mixed model repeated measure*.

^a På grundlag af MMRM-modellen omfatter modellen *baseline* forventet FVC % (kontinuerlig), køn, alder (i år ved *baseline*), behandlingsgruppe, besøg, interaktion mellem behandlingsgruppe og besøg som faste effekter.

^b Non-inferioritetsmargin på -1,1 %.

^c Superioritet ikke nået.

Det vigtigste sekundære endepunkt i studie 1 var ændring i samlet gangdistance på 6 minutter (6-*Minute Walk Test*, 6MWT) fra *baseline* til 12 måneder (uge 49). Ved uge 49 var LS-middelændring (SE) fra *baseline* i 6MWT for patienter, der blev behandlet med Nexviadyme og alglucosidase alfa henholdsvis 32,21 m (9,93) og 2,19 m (10,40). LS-middelforskelen på 30,01 m (95 % KI: 1,33;58,69) viste en numerisk forbedring med Nexviadyme sammenlignet med alglucosidase alfa. Resultaterne for 6MWT er vist i detaljer i tabel 5.

For patienterne, der skiftede fra alglucosidase alfa til Nexviadyme-behandling efter uge 49, var LS-middelændringen i 6MWT (gået afstand i meter) fra uge 49 til uge 145 - 2,3 m (10,6) 95 KI: -23,2; 18,7. I uge 145 blev der observeret en stabilisering i 6MWT efter skift fra alglucosidase alfa til Nexviadyme. Deltagerne i Nexviadyme-armen bevarede bedringen sammelignet med *baseline*.

Yderligere sekundære endepunkter i studiet var maksimalt inspiratorisk tryk (MIP), maksimalt eksspiratorisk tryk (MEP), samlet score med håndholdte dynamometre (HHD), samlet score i test af hurtigmotorisk funktionstest (*Quick Motor Function Test*, QMFT) og SF-12 (helbredsundersøgelse om livskvalitet med både fysiske og psykiske delscorer). Resultaterne for disse endepunkter er vist i detaljer i tabel 5.

Hos behandlingsnaive LOPD-patienter i alderen 16-78 år, som startede med Nexviadyme 20 mg/kg hver anden uge, var den procentvise middelændring (SD) i hexose-tetrasaccharider i urin fra *baseline* til uge 49 -53,90 % (24,03), hvilket blev bibeholdt i uge 145 med -53,3 % (72,73) hos patienter, der fortsatte behandlingen med Nexviadyme. Hos patienter, som startede med alglucosidase alfa 20 mg/kg hver anden uge, var den procentvise middelændring (SD) i i hexose-tetrasaccharider i urin fra *baseline* til uge 49 -10,8 % (32,33), hvilket var yderligere reduceret til -48,04 % (41,97) i uge 145 efter skift fra alglucosidase alfa til Nexviadyme.

Tabel 5 – LS-middelændring fra *baseline* til uge 49 for yderligere sekundære endepunkter

Endepunkt	Nexviadyme LS-middelændring (SE)	Alglucosidase alfa LS-middelændring (SE)	LS-middelforskel (95 % KI)
6 minutters gangtest (6MWT)-distance (meter) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33;58,69)
Maksimalt inspiratorisk tryk (MIP) (forventet %) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64;10,39)
Maksimalt ekspiratorisk tryk (forventet %) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61;10,83)
Samlet score med håndholdte dynamometre (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56;240,5)
Samlet score i QMFT (<i>Quick Motor function Test</i>)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22;3,95)
Helbredsundersøgelse om livskvalitet (SF-12)	PCS ^d score: 2,37 (0,99) MCS ^e score: 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 ^dMMRM-modellen for 6MWT-distance korrigerer for *baseline* forventet FVC % og 6MWT ved *baseline* (distance gået i meter), alder (i år, ved *baseline*), køn, behandlingsgruppe, besøg og behandling ved besøgsinteraktion som fast effekt.

^b LS-middelændring (SE) fra *baseline* ved uge 13, 25 og 37 var henholdsvis 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) og 28,43 (9,06) i avalglucosidase alfa-gruppen og henholdsvis 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) og 15,49 (9,48) i alglucosidase alfa-gruppen.

^cPost-hoc sensitivitetsanalyse eksklusive 4 patienter (2 i hver behandlingsarm) med suprafysiologiske MIP- og MEP-værdier ved *baseline*.

^dSammenfatning af fysisk del

^eSammenfatning af psykisk del.

I et åbent, ukontrolleret studie med LOPD-patienter viste forventet FVC % og 6MWT en opretholdt virkning i langvarig behandling med avalglucosidase alfa 20 mg/kg hver anden uge i op til 6 år.

Klinisk studie med patienter med IOPD

Studie 2 (ACT14132/mini-COMET) var et åbent, multistadie, fase 2, multicenter, multinationalt, kohortestudie med gentagen dosisøgning for Nexviadyme hos pædiatriske IOPD-patienter (1-12 år), som udviste enten klinisk forringelse eller suboptimalt klinisk respons under behandlingen med alglucosidase alfa. I alt 22 patienter blev inkluderet i studiet; kohorte 1 havde 6 patienter, som udviste klinisk forringelse og fik 20 mg/kg hver anden uge i 25 uger, kohorte 2 havde 5 patienter, som udviste klinisk forringelse og fik 40 mg/kg hver anden uge i 25 uger, og kohorte 3 havde 11 patienter, som udviste sub-optimalt respons og fik enten Nexviadyme 40 mg/kg hver anden uge i 25 uger (5 patienter) eller alglucosidase alfa ved en stabil præstudie-dosis (fra 20 mg/kg hver anden uge til 40 mg/kg hver uge) i 25 uger (6 patienter).

Det primære formål med studie 2 var at undersøge sikkerhed og tolerabilitet ved administration af Nexviadyme. Det sekundære formål var fastlægge Nexviadymes virkning. Data viste stabilisering eller forbedring af virkningsresultater ved målinger af grovmotorisk funktionstest (GMFM-88), hurtigmotorisk funktionstest (QMFT), vurdering af udvikling vha. Pompe-PEDI (*Pompe paediatric evaluation of disability inventory*), Z-score for venstre ventrikelmasse (LVM), måling af øjenlåsposition hos patienter, som tidligere oplevede forringelse eller var utilstrækkeligt kontrolleret med alglucosidase alfa. Behandlingseffekten var mere udtalt med 40 mg/kg hver anden uge i forhold til 20 mg/kg hver anden uge. To ud af seks patienter, der blev behandlet med Nexviadyme 20 mg/kg hver anden uge (kohorte 1) udviste yderligere klinisk forringelse, og deres dosis blev øget fra 20 til 40 mg/kg hver anden uge ved henholdsvis uge 55 og uge 61. Alle patienter, som fik 40 mg/kg hver anden uge opretholdt denne dosis i hele studiets varighed uden yderligere klinisk forringelse.

Hos pædiatriske IOPD-patienter (<18 år), som blev behandlet med Nexviadyme 40 mg/kg hver anden uge og som udviste enten klinisk forringelse (kohorte 2) eller suboptimalt klinisk respons (kohorte 3)

under behandlingen med alglucosidase alfa, var gennemsnitlig procentvis (SD) ændring i hexose-tetrasaccharider i urin fra *baseline* henholdsvis -40,97 % (16,72) og -37,48 % (17,16) efter 6 måneder. Hos patienter, som tidligere havde oplevet forringelse og som blev behandlet med Nexviadyme 20 mg/kg hver anden uge, var den gennemsnitlige procentvise (SD) ændring 0,34 % (42,09).

Langtidsvirkningen af behandling med Nexviadyme blev undersøgt hos 10 patienter ved uge 49, hos 8 patienter ved uge 73 og hos 3 patienter ved uge 97. Hos IOPD-patienter, der tidligere havde oplevet forringelse med alglucosidase alfa, blev virkning på grundlag af specifikke parametre for forringelse, inklusive motorisk funktionsevne, venstre ventrikelmasse og øjenlåsposition, opretholdt i op til 2 år.

Pædiatrisk population

Nitten pædiatriske patienter i alderen 1-12 år med IOPD, som tidligere var blevet behandlet med alglucosidase alfa, er blevet behandlet med Nexviadyme (se pkt. 4.2 og 4.8) og to pædiatriske patienter på henholdsvis 9 og 16 år med LOPD blev behandlet med Nexviadyme.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Nexviadyme i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med Pompes sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

”Pompe registry”

Læger og sundhedspersoner opfordres til at registrere patienter, der får diagnosen Pompes sygdom på www.registrynxt.com. Patientdata indsamles anonymt i dette register. Formålet med dette ”Pompe registry” er at forbedre forståelsen af Pompes sygdom og overvåge patienterne og deres respons på enzymerstatningsbehandling over tid med det endelige mål at forbedre de kliniske resultater for disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)

Farmakokinetikken for avalglucosidase alfa blev undersøgt i en populationsanalyse med 75 LOPD-patienter i alderen 16-78 år, som fik 5-20 mg/kg avalglucosidase alfa hver anden uge.

Patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (IOPD)

Farmakokinetikken for avalglucosidase alfa blev undersøgt hos 16 patienter i alderen 1-12 år, som blev behandlet med avalglucosidase alfa, hvilket omfattede 6 patienter, der fik en dosis på 20 mg/kg og 10 patienter, der fik en dosis på 40 mg/kg hver anden uge. Alle patienterne var behandlingserfarne.

Absorption

Hos LOPD-patienter, der modtog en 4 timers i.v. infusion med 20 mg/kg hver anden uge, var gennemsnitlig $C_{\max}$ og gennemsnitlig AUC_{2W} henholdsvis 273 µg/ml (24 %) og 1220 µg·t/ml (29 %).

Hos IOPD-patienter, der modtog en 4 timers i.v. infusion med 20 mg/kg hver anden uge og en 7 timers i.v. infusion med 40 mg/kg hver anden uge, var gennemsnitlig $C_{\max}$ fra 175 til 189 µg/ml for dosis på 20 mg/kg og 205 til 403 µg/ml for dosis på 40 mg/kg. Gennemsnitlig AUC_{2W} var fra 805 til 923 µg·t/ml for dosis på 20 mg/kg og 1720 til 2630 µg·t/ml for dosis på 40 mg/kg.

Fordeling

Hos LOPD-patienter var fordelingsvolumen af det centrale kompartment for avalglucosidase alfa 3,4 l, hvilket blev estimeret med en typisk farmakokinetisk populationsmodel.

Hos IOPD-patienter, der blev behandlet med avalglucosidase alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg hver anden uge, var gennemsnitligt fordelingsvolumen ved steady-state 3,5-5,4 l.

Elimination

Hos LOPD-patienter var lineær clearance 0,87 l/t, hvilket blev estimeret med en typisk farmakokinetisk populationsmodel. Efter 20 mg/kg hver anden uge var gennemsnitlig plasmahalveringstid 1,55 timer.

Hos IOPD-patienter, der blev behandlet med avalglucosidase alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg hver anden uge, var gennemsnitlig plasmaclearance 0,53-0,70 l/t, og gennemsnitlig plasmahalveringstid 0,60-1,19 timer.

Linearitet/non-linearitet

Eksposering for avalglucosidase alfa øges proportionalt med dosis mellem 5 til 20 mg/kg hos LOPD-patienter og mellem 20 og 40 mg/kg hos IOPD-patienter. Der blev ikke observeret akkumulering ved dosering hver anden uge.

Immunogenicitet

I studie 1 (EFC14028/COMET) udviklede 95,2 % (59 ud af 62 patienter) af de patienter, der fik Nexviadyme, behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemidlet (ADA). På grund af variabiliteten i ADA-respons var der ingen klar tendens til påvirkning af ADA på peak titer og farmakokinetikken hos patienter i uge 49.

Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser hos LOPD-patienter viste, at kropsvægt, alder og køn ikke havde nogen væsentlig påvirkning af avalglucosidase alfas farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Avalglucosidase alfas farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke blevet udført formelle studier vedr. betydningen af nedsat nyrefunktion for avalglucosidase alfas farmakokinetik. På grundlag af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra 75 LOPD-patienter, der fik 20 mg/kg, herunder 6 patienter med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed: 60-89 ml/min; ved *baseline*), er der ikke observeret nogen relevant påvirkning af eksponeringen for avalglucosidase alfa ved nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, som omfattede endepunkter for sikkerhedsfarmakologi.

I et kombineret fertilitetsstudie med hun- og hanmus medførte avalglucosidase alfa ikke bivirkninger ved doser på op til 50 mg/kg i.v. hver anden dag (9,4 gange human steady-state AUC ved den anbefalede dosis på 20 mg/kg hver anden uge for patienter med LOPD) (se pkt. 4.6).

I et embryo-føtal toksicitetsstudie med mus forårsagede administration af avalglucosidase ved den højeste dosis på 50 mg/kg/dag (17 gange human steady-state AUC ved den anbefalede dosis på 20 mg/kg hver anden uge for patienter med LOPD) et øget postimplantationstab og øget gennemsnitligt antal sene resorptioner. Der blev ikke observeret bivirkninger ved 20 mg/kg/dag (4,8 gange human steady-state AUC ved den anbefalede dosis på 20 mg/kg hver anden uge for patienter med LOPD). Avalglucosidase alfa krydser ikke placenta hos mus, hvilket tyder på, at den

embryo-føtale påvirkning ved 50 mg/kg/dag var relateret til maternel toksicitet fra det immunologiske respons. Der blev ikke observeret misdannelser eller udviklingsforstyrrelser.

Der blev ikke observeret bivirkninger i et embryo-føtal toksicitetsstudie med kaniner, som fik avalglucosidase alfa i doser på op til 100 mg/kg/dag i.v. (91 gange human steady-state AUC ved den anbefalede dosis på 20 mg/kg hver anden uge for patienter med LOPD).

Der sås ingen bivirkninger i et præ- og postnalt udviklingsstudie vedr. toksicitet hos mus efter administration af avalglucosidase alfa en gang hver anden dag. NOAEL for reproduktion hos moderdyret og for levedygtighed og vækst hos afkommet var 50 mg/kg hver anden dag i.v.

Hos unge mus var avalglucosidase alfa generelt veltolereret efter administration i 9 uger af doser på op til 100 mg/kg hver anden uge i.v. (~2 til 5 gange human steady-state AUC ved den anbefalede dosis på 40 mg/kg hver anden uge for patienter med IOPD). Den højeste dosis undersøgt hos unge dyr er imidlertid ikke tilstrækkelig til at udelukke en potentiel risiko for IOPD-patienter ved 40 mg/kg baseret på eksponeringsmargin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Glycin
Mannitol
Polysorbat 80

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 4 år

Rekonstitueret lægemiddel

Efter rekonstitution er der vist kemisk, fysisk og mikrobiologisk *in use*-stabilitet i 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede præparatet anvendes straks. Hvis det ikke fortyndes straks, er brugeren ansvarlig for overholdelse af opbevaringstid og opbevaringsbetingelser, der normalt ikke må overskride 24 timer ved 2 °C - 8 °C inden fortynding.

Fortyndet lægemiddel

Efter fortynding er der vist kemisk, fysisk og mikrobiologisk *in-use*-stabilitet i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 9 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) for 0,5 mg/ml-4 mg/ml til brug til infusion.

Fortynding skal udføres under aseptiske betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for overholdelse af opbevaringstid og opbevaringsbetingelser, der normalt ikke må overskride 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 9 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) til brug til infusion.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (type I glas) med en prop (elastomergummi), forsegling (aluminium) og en vippehætte.

Hver pakke indeholder 1, 5, 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

Der skal anvendes aseptisk teknik under rekonstitution.

1. Det antal hætteglas, der skal rekonstitueres på basis af den enkelte patients vægt og den anbefalede dosis på 20 mg/kg eller 40 mg/kg, beregnes.
 $\text{Patientens vægt (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{patientens dosis (i mg)}$. Patientens dosis (i mg) divideret med 100 mg/hætteglas = antal hætteglas, der skal rekonstitueres. Hvis antallet af hætteglas ikke bliver et helt tal, rundes op til næste hele tal.
Eksempel: Patientens vægt (16 kg) $\times$ dosis (20 mg/kg) = patientens dosis (320 mg). 320 mg divideret med 100 mg/hætteglas = 3,2 hætteglas; der skal derfor rekonstitueres 4 hætteglas.
Eksempel: Patientens vægt (16 kg) $\times$ dosis (40 mg/kg) = patientens dosis (640 mg). 640 mg divideret med 100 mg/hætteglas = 6,4 hætteglas; der skal derfor rekonstitueres 7 hætteglas.
2. Det nødvendige antal hætteglas til infusion tages ud af køleskabet og sættes til side i ca. 30 minutter, så de kan nå op på stuetemperatur.
3. Hvert hætteglas rekonstitueres ved langsomt at injicere 10,0 ml vand til injektionsvæsker i hvert hætteglas. Hvert hætteglas vil give 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret og skumdannelse bør undgås. Dette foregår ved at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på det lyofiliserede pulver. Hvert hætteglas rulles og vippe forsigtigt for at opløse det lyofiliserede pulver. Det bør ikke vendes på hovedet, svinges eller rystes.
4. Der bør straks foretages en visuel inspektion af de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Hvis der observeres partikler, eller hvis opløsningen er misfarvet, må det rekonstituerede lægemiddel ikke anvendes. Opløsningen bør være helt opløst.

Fortynding

5. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes i 5 % glucose i vand til en endelig koncentration på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Se tabel 6 for det anbefalede totale infusionsvolumen baseret på patientens vægt.
6. Det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning trækkes langsomt ud fra hvert hætteglas (beregnet ud fra patientens vægt).
7. Den rekonstituerede opløsning tilsættes langsomt direkte i 5 % glucose-opløsningen. Skumdannelse eller voldsomme bevægelser med infusionsposen bør undgås. Det bør undgås, at der kommer luft i infusionsposen.
8. Infusionsposen vendes eller masseres forsigtigt, så opløsningen i infusionsposen blandes. Den må ikke rystes.

9. For at undgå utilsigtet kontaminering under forberedelse af i.v.-dosis anbefales det at anvende et *in-line* 0,2 µm filter med lav proteinbinding til administration af Nexviadyme. Når infusionen er afsluttet, skylles infusionsslangen med glucose 5 % i vand.
10. Nexviadyme må ikke indfundes i den samme infusionsslange med andre lægemidler.

Tabel 6 – Intravenøst infusionsvolumen til Nexviadyme administration efter patientens vægt ved dosis på 20 og 40 mg/kg

Patient-vægtgruppe (kg)	Totalt infusionsvolumen for 20 mg/kg (ml)	Totalt infusionsvolumen for 40 mg/kg (ml)
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1000
100,1 til 120	600	1200
120,1 til 140	700	1400
140,1 til 160	800	1600
160,1 til 180	900	1800
180,1 til 200	1000	2000

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføring af NEXVIADYME® i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og udformningen af uddannelsesmateriale, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet. Uddannelsesmateriale har til formål at øge opmærksomheden på immun-overvågningsprogrammet og understøtte korrekt og sikker administration af lægemidlet i hjemmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner, som forventes at ordinere, udlevere og administrere Nexviadyme i de enkelte medlemsstater, hvor Nexviadyme markedsføres, får udleveret følgende uddannelsesmateriale, der skal distribueres via professionelle kanaler:

- Vejledning til sundhedspersoner vedr. immun-overvågningsprogrammet og
- Vejledning til sundhedspersoner vedr. hjemmeinfusion

Vejledning til sundhedspersoner vedr. immun-overvågningsprogrammet skal indeholde følgende elementer:

- Testanbefalinger:
 - Det anbefales kraftigt at tage serumprøver ved baseline før første infusion.
 - Immunglobulin G (IgG)-antistofniveauer skal monitoreres regelmæssigt og test for IgG-antistoffer mod lægemidlet skal overvejes, hvis patienterne ikke responderer på behandlingen.
 - Patienter i behandling kan testes for inhibitoriske antistoffer, hvis de oplever et fald i den kliniske virkning på trods af forsat behandling med NEXVIADYME.
 - Bivirkningsrelateret immunologisk testning, inklusiv IgG og immunglobulin E (IgE)-antistof mod lægemidlet bør overvejes hos patienter med risiko for allergiske reaktioner eller tidligere anafylaktisk reaktion over for MYOZYME® (α-glucosidase alfa).
 - Bivirkningsrelateret immunologisk testing skal desuden overvejes hos patienter, som oplever moderat/alvorlig eller tilbagevendende infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er) såsom overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner.
- Praktisk information vedr. test og kontaktoplysninger
 - Beskrivelse af testservice: tilgængelige tests, indikation for test, typer af test, hyppighed for test, prøvetagningstidspunkt
 - Testproceduren: diagram der viser de vigtigste trin for sundhedspersonale, der har brug for specialtestservice

Vejledningen til hjemmeinfusion er et træningsdokument til sundhedspersoner, der skal udføre infusion i hjemmet og skal indeholde følgende elementer:

- Krav til og tilrettelæggelse af hjemmeinfusion, inklusive udstyr, forbehandling og akut behandling
- Oplysninger om klargøring og administration af Nexviadyme, herunder alle trin i klargøring, rekonstitution, fortynding og administration
- Medicinsk evaluering af patienten før administrering af infusion i hjemmet
- Information om tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner og anbefalet håndtering og behandling af bivirkningerne ved opståen af symptomer.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nexviadyme 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
avalglucosidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg avalglucosidase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin
Histidin hydrochloridmonohydrat
Glycin
Mannitol
Polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
5 hætteglas
10 hætteglas
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes straks efter fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Nexviadyme 100 mg pulver til koncentrat
avalglucosidase alfa
i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

Sanofi B.V.-NL

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nexviadyme 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning avalglucosidase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nexviadyme
3. Sådan skal du få Nexviadyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Nexviadyme?

Nexviadyme indeholder et enzym, der hedder avalglucosidase alfa – det er en kopi af det naturlige enzym kaldet alfa-glucosidasesyre (GAA), som personer med Pompes sygdom mangler.

Hvad bruges Nexviadyme til?

Nexviadyme anvendes til personer i alle aldre med Pompes sygdom.

Personer med Pompes sygdom har et lavt indhold af enzymet alfa-glucosidasesyre (GAA). Dette enzym hjælper kroppen med at regulere niveauet af glykogen (en type kulhydrat). Glykogen giver kroppen energi, men ved Pompes sygdom ophobes et højt indhold af glykogen i forskellige muskler, hvilket beskadiger dem. Dette lægemiddel erstatter det manglende enzym, så kroppen kan mindske ophobningen af glykogen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nexviadyme

Brug ikke Nexviadyme

Hvis du har haft livstruende allergiske (overfølsomheds-) reaktioner over for avalglucosidase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nexviadyme (angivet i afsnit 6), og disse reaktioner kom igen efter du genoptog behandlingen med lægemidlet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Nexviadyme.

Kontakt straks lægen, hvis behandlingen med Nexviadyme forårsager:

- allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion) – se ”Bivirkninger” for symptomerne.

- infusionsrelaterede reaktioner, mens du får lægemidlet eller i timerne lige efter du har fået det - se "Bivirkninger" for symptomerne

Du skal også fortælle det til lægen, hvis dine ben hæver, eller du får udbredt hævelse på kroppen. Din læge vil afgøre, om din infusion med Nexviadyme skal stoppes, og lægen vil give dig den passende medicinske behandling. Din læge vil også afgøre, om du kan fortsætte med at få avalglucosidase alfa.

Brug af anden medicin sammen med Nexviadyme

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der findes ingen oplysninger om brug af Nexviadyme til gravide. Du må ikke få Nexviadyme under graviditet, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Du og din læge skal beslutte, om du kan bruge Nexviadyme, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nexviadyme påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Eftersom svimmelhed, lavt blodtryk og søvnighed er mulige infusionsrelaterede reaktioner, kan det påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på infusionsdagen.

3. Sådan skal du få Nexviadyme

Du vil få Nexviadyme under overvågning af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med behandlingen af Pompes sygdom.

Du får måske andre lægemidler, før du får Nexviadyme, for at mindske nogle af bivirkningerne. Disse andre lægemidler kan f.eks. være antihistamin, binyrebarkhormon og et febersænkende lægemiddel (f.eks. paracetamol).

Dosis af Nexviadyme er baseret på din kropsvægt og du vil få den en gang hver anden uge.

- Den anbefalede dosis af Nexviadyme er 20 mg/kg kropsvægt.

Hjemmeinfusion

Din læge vil muligvis overveje at du kan få hjemmeinfusion med Nexviadyme, hvis det er sikkert og praktisk. Hvis du får bivirkninger under en infusion med Nexviadyme, vil hjemmeinfusionshjælperen muligvis stoppe infusionen og indlede en passende behandling.

Brugervejledning

Nexviadyme gives gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Det leveres til sundhedspersonen som et pulver, der skal blandes med sterilt vand og yderligere fortyndes med glucose, før det gives som infusion.

Hvis du har fået for meget Nexviadyme

Hedeture kan forekomme, hvis infusionshastigheden af Nexviadyme er for høj.

Hvis du har glemt at bruge Nexviadyme

Kontakt lægen, hvis du har sprunget en infusion over.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at bruge Nexviadyme

Tal med lægen, hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Nexviadyme. Symptomerne på din sygdom kan forværres, hvis du stopper behandlingen.

4. Bivirkninger

Bivirkninger forekommer hovedsageligt, mens patienten får infusion med Nexviadyme eller kort tid efter. Fortæl det straks til lægen, hvis du får en infusionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion. Din læge vil muligvis give dig medicin, før du får infusionen, for at forebygge sådanne reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner

De fleste infusionsrelaterede reaktioner er milde eller moderate. Symptomerne på en infusionsrelateret reaktion kan f.eks. være ubehag i brystet, forhøjet blodtryk, hurtigere hjerterytme, kulderystelser, hoste, diarré, voldsom træthed, hovedpine, influenza-lignende sygdom, kvalme, opkastning, røde øjne, smerter i arme og ben, rødme på huden, kløe på huden, udslæt og nældefeber.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner kan omfatte symptomer som f.eks. vejrtrækningsbesvær, trykken for brystet, rødme, hoste, svimmelhed, kvalme, røde håndflader og fødder, kløende håndflader og fødder, hævelse af underlæbe og tunge, lavt indhold af ilt i blodet og udslæt.

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Overfølsomhed
- Hovedpine
- Kvalme
- Hudkløe
- Udslæt

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Anafylaksi (alvorlig allergisk reaktion)
- Svimmelhed
- Søvnighed
- Rysten (tremor)
- Brændende fornemmelse
- Røde øjne
- Kløende øjne
- Hævelse af øjenlåg
- Hurtig puls
- Rødmen
- Forhøjet blodtryk
- Lavt blodtryk
- Blåfarvning af hud og læber
- Hedeture
- Bleghed
- Hoste
- Vejrtrækningsbesvær
- Halsirritation
- Smerter i mund og hals
- Diarré
- Opkastning
- Hævelse af læber
- Hævelse af tunge
- Mavesmerter
- Smerter i den øvre del af maven

- Fordøjelsesbesvær
- Nældefeber
- Røde hænder
- Rødme på huden
- Rødt udslæt
- Kraftig sveden
- Kløende udslæt
- Hudplaques (røde skællende områder på huden)
- Muskelkramper
- Muskelømhed
- Smerter i arme og ben
- Flankesmerter
- Voldsom træthed
- Kulderystelser
- Feber
- Ubehag i brystet
- Smerter
- Influenza-lignende sygdom
- Smerter på infusionsstedet
- Lavt indhold af ilt i blodet
- Svaghed
- Hævelse i ansigtet
- Varme- eller kuldefornemmelse

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Øjenbetændelse
- Følelsesløshed eller snurrende fornemmelse
- Øjne løber i vand
- Ekstra hjerteslag
- Hurtig vejrtrækning
- Hævelse i svælget
- Følelsesløshed i mund, tunge eller læber
- Prikkende fornemmelse i mund, tunge eller læber
- Synkebesvær
- Hævelse af huden
- Misfarvning af huden
- Smerter i ansigtet
- Forhøjet kropstemperatur
- Utæthed ud i vævet ved infusionsstedet
- Ledsmerter ved infusionsstedet
- Udslæt ved infusionsstedet
- Reaktion på infusionsstedet
- Kløe ved infusionsstedet
- Lokale hævelser
- Hævelser i arme og ben
- Unormale vejrtrækningslyde (hvæsende vejrtrækning)
- Blodprøve for betændelsestilstand
- Nedsat følelse af berøring, smerte og temperatur
- Ubehag i mund og svælg (inklusive en brændende fornemmelse på læberne)

De bivirkninger, der er observeret hos børn og unge svarer til de bivirkninger, der er observeret hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Rekonstitueret opløsning:

Efter rekonstitution anbefales øjeblikkelig brug. Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

Fortyndet opløsning:

Efter fortynding anbefales øjeblikkelig brug. Den fortyndede opløsning kan opbevares i 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 9 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nexviadyme indeholder:

- Aktivt stof: avalglucosidase alfa. Et hætteglas indeholder 100 mg avalglucosidase alfa. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 10 mg avalglucosidase alfa pr. ml, og efter fortynding varierer koncentrationen fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Histidin
 - Histidinhydrochloridmonohydrat
 - Glycin
 - Mannitol
 - Polysorbat 80

Udseende og pakningsstørrelser

Avalglucosidase alfa er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (100 mg/hætteglas). En æske indeholder 1, 5, 10 eller 25 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Pulveret er hvidt til lysegult. Efter rekonstitution er det en klar, farveløs til lysegul opløsning. Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes yderligere.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Rekonstitution

Anvend aseptisk teknik under rekonstitution.

1. Beregn det antal hætteglas, der skal rekonstitueres på basis af den enkelte patients vægt og den anbefalede dosis på 20 mg/kg eller 40 mg/kg
 $\text{Patientens vægt (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{patientens dosis (i mg)}$. Patientens dosis (i mg) divideret med 100 mg/hætteglas = antal hætteglas der skal rekonstitueres. Hvis antallet af hætteglas ikke bliver et helt tal, rundes op til næste hele tal.
Eksempel: Patientens vægt (16 kg) $\times$ dosis (20 mg/kg) = patientens dosis (320 mg). 320 mg divideret med 100 mg/hætteglas = 3,2 hætteglas; der skal derfor rekonstitueres 4 hætteglas.
Eksempel: Patientens vægt (16 kg) $\times$ dosis (40 mg/kg) = patientens dosis (640 mg). 640 mg divideret med 100 mg/hætteglas = 6,4 hætteglas; der skal derfor rekonstitueres 7 hætteglas.
2. Tag det nødvendige antal hætteglas til infusion ud af køleskabet og sæt dem til side i ca. 30 minutter, så de kan nå op på stuetemperatur.
3. Rekonstituér hvert hætteglas ved langsomt at injicere 10,0 ml vand til injektionsvæsker i hvert hætteglas. Hvert hætteglas vil give 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Undgå kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret og undgå skumdannelse. Dette foregår ved at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på det lyofiliserede pulver. Rul og vip hvert hætteglas forsigtigt. Vend ikke hætteglasset på hovedet, og sving eller ryst det ikke.
4. Foretag straks en visuel inspektion af de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Hvis der observeres partikler eller hvis opløsningen er misfarvet, må den ikke anvendes. Sørg for at alt opløses.

Fortynding

1. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes i 5 % glucose i vand til en endelig koncentration på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Se tabel 1 for det anbefalede totale infusionsvolumen baseret på patientens vægt.
2. Træk langsomt det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning ud fra hvert hætteglas (beregnet ud fra patientens vægt).
3. Tilsæt langsomt den rekonstituerede opløsning direkte i 5 % glucose-opløsningen. Undgå skumdannelse eller voldsomme bevægelser med infusionsposen. Undgå at der kommer luft i infusionsposen.
4. Vend eller massér forsigtigt infusionsposen for at indholdet kan blandes. Infusionsposen må ikke rystes.
5. For at undgå utilsigtet kontaminering under forberedelse af i.v.-dosis anbefales det at anvende et *in-line* 0,2 µm filter med lav proteinbinding til administration af Nexviadyme. Når infusionen er afsluttet skylles infusionsslangen med glucose 5 % i vand.
6. Nexviadyme må ikke indfunderes i den samme infusionsslange med andre lægemidler.

Tabel 1: Intravenøst infusionsvolumen til Nexviadyme administration efter patientens vægt ved dosis på 20 og 40 mg/kg

Patient-vægtgruppe (kg)	Totalt infusionsvolumen for 20 mg/kg (ml)	Totalt infusionsvolumen for 40 mg/kg (ml)
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1000
100,1 til 120	600	1200
120,1 til 140	700	1400
140,1 til 160	800	1600
160,1 til 180	900	1800
180,1 til 200	1000	2000

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hjemmeinfusion

Infusion med Nexviadyme i hjemmet kan overvejes hos patienter, som tolererer infusionerne godt og ikke har moderate eller alvorlige infusionsrelaterede reaktioner i anamnesen i de sidste par måneder. Beslutningen om at lade patienten overgå til hjemmeinfusion træffes efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Patientens underliggende sygdomme og evne til at overholde kravene til hjemmeinfusion bør tages i betragtning, når patienten vurderes med henblik på at modtage hjemmeinfusion. Følgende kriterier bør tages i betragtning:

- Patienten må ikke have eksisterende sygdomme, som efter lægens vurdering kan påvirke patientens evne til at tolerere infusionen.
- Patienten vurderes som medicinsk stabil. Der skal foretages en omfattende undersøgelse, før hjemmeinfusion initieres.
- Patienten skal have modtaget Nexviadyme-infusioner under opsyn af en læge med speciale i behandling af patienter med Pompes sygdom i et par måneder på f.eks. et hospital eller en klinik til ambulant behandling. Et dokumenteret mønster af veltolererede infusioner uden infusionsrelaterede reaktioner eller med milde infusionsrelaterede reaktioner, som blev kontrolleret med præmedicinering, er en forudsætning for at kunne initiere hjemmeinfusion.
- Patienten skal være villig til og i stand til at følge proceduren for hjemmeinfusion.
- Der skal etableres infrastruktur, hjælpemidler og procedurer til hjemmeinfusionen, herunder oplæring, som skal være tilgængelig for sundhedspersonen. Sundhedspersonen skal være til rådighed under hele hjemmeinfusionen og i et nærmere fastsat tidsrum efter infusionen, alt afhængig af, hvor godt patienten har tolereret infusionerne, før hjemmeinfusion blev initieret.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal infusionen straks afbrydes og passende medicinsk behandling påbegyndes (se pkt. 4.4). De efterfølgende infusioner vil muligvis skulle finde sted på hospitalet eller en klinik til ambulant behandling, indtil disse bivirkninger ikke længere opstår. Dosis og infusionshastighed må ikke ændres uden at konsultere den behandlende læge.