

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexviadyme 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα.

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει συνολικό αφαιρέσιμο όγκο 10,0 ml με συγκέντρωση 10 mg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα* ανά ml.

*Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα είναι μία ανθρώπινη όξινη α-γλυκοσιδάση που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, η οποία στη συνέχεια συζεύγνυται με περίπου 7 δομές εξαμαννόζης (κάθε μία από τις οποίες περιέχει δύο τερματικά τμήματα 6-φωσφορικής μαννόζης (M6P)) σε οξειδωμένα υπολείμματα σιαλικού οξέος στο μόριο, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της bis-M6P.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Λευκή έως ανοιχτή κίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nexviadyme (αβαλγλυκοσιδάση άλφα) ενδείκνυται ως μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για την αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Pompe (ανεπάρκεια όξινης α-γλυκοσιδάσης).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Nexviadyme θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Pompe ή άλλες κληρονομικές μεταβολικές ή νευρομυϊκές νόσους.

Δοσολογία

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν προκαταρκτική θεραπεία με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και/ή κορτικοστεροειδή για την πρόληψη ή τη μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων.

Η συνιστώμενη δόση της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Τροποποίησης της δόσης για ασθενείς με IOPD

Για ασθενείς με IOPD (νόσος Pompe βρεφικής έναρξης) που παρουσιάζουν έλλειψη βελτίωσης ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην καρδιακή, αναπνευστική και/ή κινητική λειτουργία ενώ λαμβάνουν 20 mg/kg, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης στα 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα εφόσον δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια (π.χ., σοβαρή υπερευαισθησία, αναφυλακτικές αντιδράσεις ή κίνδυνος υπερφόρτωσης υγρών).

Στους ασθενείς στους οποίους η αβαλγλυκοσιδάση άλφα δεν είναι ανεκτή στα 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (π.χ., σοβαρή υπερευαισθησία, αναφυλακτικές αντιδράσεις ή κίνδυνος υπερφόρτωσης με υγρά), εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης στα 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν μπορεί να γίνει σύσταση για συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν μπορεί να γίνει σύσταση για συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα για αυτούς τους ασθενείς. (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και κάτω)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών και κάτω δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και κάτω.

Τρόπος χορήγησης

Τα φιαλίδια Nexviadyme προορίζονται για εφάπαξ χρήση μόνο και το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σταδιακά ανάλογα με την ανταπόκριση και την άνεση του ασθενούς.

Συνιστάται η έγχυση να ξεκινά με αρχικό ρυθμό 1 mg/kg/ώρα και να αυξάνεται σταδιακά κάθε 30 λεπτά εφόσον δεν υπάρχουν σημεία αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IAR), σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Σε κάθε βήμα θα πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση των ζωτικών σημείων, πριν από την αύξηση του ρυθμού έγχυσης.

Πίνακας 1 – Πρόγραμμα ρυθμού έγχυσης

Συνιστώμενη Δόση		Ρυθμός έγχυσης (mg/kg/ώρα)					Κατά προσέγγιση διάρκεια (ώρες)
		βήμα 1	βήμα 2	βήμα 3	βήμα 4	βήμα 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^α	7 ^α	NA	4 έως 5
40 mg/kg	Διαδικασία 4 βημάτων	1	3	5	7	NA	7
	Διαδικασία 5 βημάτων ^β	1	3	6	8	10 ^β	5

^α Για τους ασθενείς με συνιστώμενη δόση 20 mg/kg και σωματικό βάρος 1,25-5 kg μπορεί να εφαρμοστεί μέγιστος ρυθμός έγχυσης 4,8 mg/kg/ώρα.

^β Για τους ασθενείς με IOPD που δεν εμφανίζουν βελτίωση συνιστάται αύξηση της δόσης στα 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Για σωματικό βάρος 1,25-5 kg μπορεί να εφαρμοστεί μέγιστος ρυθμός έγχυσης 9,6 mg/kg/ώρα.

Σε περίπτωση εμφάνισης αναφυλαξίας, σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή σοβαρών IAR, η χορήγηση του Nexviadyme θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Σε περίπτωση εμφάνισης ήπιων ή μέτριων αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή IAR, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί προσωρινά και/ή να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπτώματα ενδέχεται να επιμένουν παρά την προσωρινή διακοπή της έγχυσης, ως εκ τούτου, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να περιμένει τουλάχιστον 30 λεπτά για να αποδράμουν τα συμπτώματα των αντιδράσεων προτού αποφασίσει να σταματήσει οριστικά την έγχυση για το υπόλοιπο της ημέρας. Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να συνεχιστεί για 30 λεπτά στο μισό του ρυθμού έγχυσης με τον οποίο εμφανίστηκαν οι αντιδράσεις, ή σε χαμηλότερο ρυθμό, και στη συνέχεια να γίνει αύξηση του ρυθμού έγχυσης κατά 50% για 15 έως 30 λεπτά. Εάν δεν επανεμφανιστούν συμπτώματα, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξηθεί στον ρυθμό με τον οποίο εμφανίστηκαν οι αντιδράσεις και να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της αύξησης του ρυθμού με σταδιακό τρόπο έως ότου επιτευχθεί ο μέγιστος ρυθμός.

Έγχυση κατ' οίκον

Το ενδεχόμενο έγχυσης του Nexviadyme κατ' οίκον μπορεί να εξεταστεί για τους ασθενείς που ανέχονται καλά τις εγχύσεις και δεν έχουν ιστορικό μέτριων ή σοβαρών IAR για μερικούς μήνες. Η απόφαση να πραγματοποιείται έγχυση κατ' οίκον σε έναν ασθενή πρέπει να λαμβάνεται μετά από αξιολόγηση και σύσταση από τον θεράποντα ιατρό. Οι υποκείμενες συννοσηρότητες του ασθενούς και η ικανότητα συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται η καταλληλότητα του ασθενούς για λήψη έγχυσης κατ' οίκον. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ο ασθενής δεν πρέπει να έχει οποιαδήποτε συνεχιζόμενη συνυπάρχουσα κατάσταση η οποία, κατά την άποψη του ιατρού, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί την έγχυση.
- Ο ασθενής θεωρείται ιατρικά σταθερός. Πριν από την έναρξη της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση.
- Ο ασθενής πρέπει να έχει λάβει εγχύσεις Nexviadyme υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Pompe για μερικούς μήνες σε νοσοκομείο ή σε άλλη κατάλληλη μονάδα εξωνοσοκομειακής φροντίδας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της έγχυσης κατ' οίκον είναι να έχει τεκμηριωθεί ένα μοτίβο καλά ανεκτών εγχύσεων χωρίς IAR, ή με μέτριες IAR που έχουν ελεγχθεί με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.
- Ο ασθενής πρέπει να είναι πρόθυμος και ικανός να συμμορφωθεί με τις διαδικασίες της έγχυσης κατ' οίκον.
- Στον επαγγελματία υγείας πρέπει να εξασφαλιστούν και να είναι διαθέσιμα η υποδομή, οι πόροι και οι διαδικασίες της κατ' οίκον έγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να είναι διαθέσιμος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της έγχυσης κατ' οίκον, καθώς και για ένα ορισμένο διάστημα μετά την έγχυση, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς πριν από την έναρξη της έγχυσης κατ' οίκον.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης κατ' οίκον, η διαδικασία της έγχυσης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση (βλ. παράγραφο 4.4). Οι επόμενες εγχύσεις ενδέχεται να χρειαστεί να πραγματοποιηθούν σε νοσοκομείο ή σε κατάλληλη μονάδα εξωνοσοκομειακής φροντίδας, έως ότου να μην εμφανίζονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η δόση και ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να μεταβάλλονται χωρίς τη συμβουλή του αρμόδιου ιατρού.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 όταν η επανέναρξη του φαρμάκου ήταν ανεπιτυχής. (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας)

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη χορήγηση του Nexviadyme θα πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα κατάλληλα μέτρα ιατρικής υποστήριξης, συμπεριλαμβανομένου εξοπλισμού καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης ειδικά για ασθενείς με καρδιακή υπερτροφία και ασθενείς με σημαντική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, το Nexviadyme θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της επανέναρξης της χορήγησης του Nexviadyme μετά από αναφυλαξία ή σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας. Σε ορισμένους ασθενείς έχει πραγματοποιηθεί επανέναρξη της χορήγησης χρησιμοποιώντας βραδύτερους ρυθμούς έγχυσης με δόση χαμηλότερη από τη συνιστώμενη. Σε ασθενείς με σοβαρή υπερευαισθησία μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της διαδικασίας απευαισθητοποίησης στο Nexviadyme. Εάν ληφθεί η απόφαση για επανέναρξη της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να επιδεικνύεται εξαιρετικά μεγάλη προσοχή και να υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα μέτρα ανάνηψης. Εάν ο ασθενής εμφανίσει ανοχή στην έγχυση, η δόση μπορεί να αυξηθεί προκειμένου να επιτευχθεί η εγκεκριμένη δόση.

Σε περίπτωση εμφάνισης ήπιων ή μέτριων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί προσωρινά.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IAR)

Σε κλινικές μελέτες, IAR αναφέρθηκαν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Nexviadyme και/ή εντός μερικών ωρών μετά την έγχυση, ενώ η εμφάνισή τους ήταν πιο πιθανή με τους υψηλότερους ρυθμούς έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που κατά τον χρόνο έγχυσης του Nexviadyme έχουν οξεία υποκείμενη νόσο φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για IAR. Οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο Pompe ενδέχεται να έχουν μειωμένη καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, γεγονός που μπορεί να δημιουργεί προδιάθεση για αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών από IAR. Για την πρόληψη ή τη μείωση των IAR μπορούν να χορηγηθούν αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και/ή κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης IAR σε ασθενείς μετά από λήψη προκαταρκτικής θεραπείας.

Αν εμφανιστούν σοβαρές IAR, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της χορήγησης του Nexviadyme και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της επανέναρξης της χορήγησης του Nexviadyme μετά από σοβαρές IAR. Σε ορισμένους ασθενείς έχει πραγματοποιηθεί επανέναρξη της χορήγησης χρησιμοποιώντας βραδύτερους ρυθμούς έγχυσης με δόση χαμηλότερη από τη συνιστώμενη. Εάν ο ασθενής εμφανίζει ανοχή στην έγχυση, η δόση μπορεί να αυξηθεί προκειμένου να επιτευχθεί η εγκεκριμένη δόση. Εάν εμφανιστούν ήπιες ή μέτριες IAR παρά τη χορήγηση προκαταρκτικής θεραπείας, η μείωση του ρυθμού έγχυσης ή η προσωρινή διακοπή της έγχυσης μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανοσογονικότητα

Εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) αναφέρθηκαν τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (95%), όσο και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (62%) (βλ. παράγραφο 4.8).

IAR και αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να εμφανιστούν ανεξάρτητα από την ανάπτυξη ADA. Η πλειοψηφία των IAR και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες και αντιμετωπίστηκαν με καθιερωμένες κλινικές πρακτικές. Σε κλινικές μελέτες, η ανάπτυξη ADA δεν επηρέασε την κλινική αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Μπορεί να εξεταστεί έλεγχος για ADA εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο καθοδηγούμενου από τα ανεπιθύμητα συμβάντα ανοσολογικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των ADA τύπου IgG και IgE σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης ή έχουν εμφανίσει στο παρελθόν αναφυλακτική αντίδραση στην αλγλυκοσιδάση άλφα.

Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Sanofi ή με το Τμήμα Ιατρικών Υπηρεσιών της Sanofi EU για πληροφορίες σχετικά με τις υπηρεσίες ελέγχων Εξειδικευμένης Φροντίδας της Sanofi.

Κίνδυνος οξείας καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Nexviadyme σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε υπερφόρτωση με υγρά ή σε ασθενείς με οξεία υποκείμενη αναπνευστική νόσο ή μειωμένη καρδιακή και/ή αναπνευστική λειτουργία, για τους οποίους ενδείκνυται περιορισμός των υγρών. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής επιδείνωσης της καρδιακής ή της αναπνευστικής τους κατάστασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά την έγχυση του Nexviadyme θα πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης και σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται παρατεταμένοι χρόνοι παρακολούθησης, με βάση τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Καρδιακή αρρυθμία και αιφνίδιος θάνατος κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση γενικής αναισθησίας για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή για άλλες χειρουργικές διαδικασίες σε ασθενείς με IOPD και καρδιακή υπερτροφία. Η χρήση γενικής αναισθησίας σε ασθενείς με IOPD και υπερτροφία της καρδιάς έχει συσχετιστεί με καρδιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας και βραδυκαρδίας, που οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή ή στον θάνατο ή χρήζει καρδιακής ανάνηψης ή απινίδωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Καθώς πρόκειται για ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη, η αβαλγλυκοσιδάση άλφα δεν είναι πιθανό να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις επαγόμενες από το κυτόχρωμα P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Nexviadyme σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι έμμεσες επιδράσεις στο έμβρυο σε ποντικούς θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με αναφυλακτική αντίδραση στην αβαλγλυκοσιδάση άλφα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το αν το Nexviadyme είναι ασφαλές για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Nexviadyme θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την παρουσία του Nexviadyme στο ανθρώπινο γάλα ή τις επιδράσεις του Nexviadyme στην παραγωγή γάλακτος ή στο βρέφος που θηλάζει. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το αν το Nexviadyme είναι ασφαλές για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Το Nexviadyme πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων για το παιδί που θηλάζει (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του Nexviadyme στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ποντικούς δεν κατέδειξαν έκπτωση της γονιμότητας του αρρενος ή του θήλεος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nexviadyme ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή έχουν αναφερθεί ζάλη, υπόταση και υπνηλία ως IAR, αυτές μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων την ημέρα της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme ήταν αναπνευστική δυσχέρεια και ρίγη στο 1,4% των ασθενών, καθώς και κεφαλαλγία, δύσπνοια, υποξία, οίδημα γλώσσας, ναυτία, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος, θωρακική δυσφορία, πυρεξία, αρτηριακή πίεση αυξημένη ή μειωμένη, θερμοκρασία σώματος αυξημένη, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και κορεσμός οξυγόνου μειωμένος στο 0,7% των ασθενών η κάθε μία. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 60,6% των ασθενών, αναφυλαξία στο 2,8%, και IAR στο 39,4% των ασθενών. Συνολικά, το 4,9% των ασθενών που έλαβαν Nexviadyme σε κλινικές μελέτες διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία· το 2,8% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ακόλουθων ανεπιθύμητων συμβάντων που θεωρήθηκαν σχετιζόμενα με το Nexviadyme: αναπνευστική δυσχέρεια, θωρακική δυσφορία, ζάλη, βήχας, ναυτία, έξαψη, υπεραιμία του οφθαλμού, κνίδωση και ερύθημα.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) (>5%) ήταν κνησμός (13,4%), ναυτία (12%), κεφαλαλγία (10,6%), εξάνθημα (10,6%), κνίδωση (8,5%), ρίγη (7,7%), κόπωση (7,7%) και ερύθημα (5,6%).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας από 4 κλινικές μελέτες (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO και LTS13769/NEO-EXT) συμπεριλήφθηκαν συνολικά 142 ασθενείς (118 ενήλικες και 24 παιδιατρικοί ασθενείς (1 παιδιατρικός ασθενής εντάχθηκε απευθείας στην ανοιχτή περίοδο επέκτασης της Μελέτης 1)) που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme. Οι ADR που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme στη συγκεντρωτική ανάλυση των κλινικών μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος, οι οποίες παρουσιάζονται κατά κατηγορία συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως

<1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λόγω του μικρού πληθυσμού ασθενών, μία ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται σε 2 ασθενείς ταξινομείται ως συχνή. Εντός κάθε ομάδας κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών (N=142)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές	Υπερευαισθησία Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη Τρόμος Υπνηλία Αίσθημα καύσου Παραισθησία
Οφθαλμικές Διαταραχές	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Υπεραιμία του οφθαλμού Υπεραιμία του επιπεφυκότα Κνησμός του οφθαλμού Οίδημα βλεφάρου Δακρύρροια αυξημένη
Καρδιακές Διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	Ταχυκαρδία Κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές Διαταραχές	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Υπέρταση Έξαψη Υπόταση Κυάνωση Εξάψεις Ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Βήχας Δύσπνοια Αναπνευστική δυσχέρεια Ερεθισμός του λαιμού Στοματοφαρυγγικό άλγος Ταχύπνοια Οίδημα λάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Ναυτία Διάρροια Έμετος Οίδημα των χειλιών Οίδημα της γλώσσας Κοιλιακό άλγος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσπεψία Υπαισθησία στόματος Στοματική παραισθησία Δυσφαγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές	Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση Ερύθημα

	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Παλαμιαίο ερύθημα Υπεριδρωσία Ερυθηματώδες εξάνθημα Κνησμώνδες εξάνθημα Δερματική πλάκα Αγγειοοίδημα Δυσχρωματισμός του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί Μυαλγία Πόνος άκρου Πόνος στα πλευρά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Κόπωση Ρίγη Θωρακική δυσφορία Άλγος Γριπώδης συνδρομή Άλγος της θέσης έγχυσης Πυρεξία Εξασθένιση Οίδημα προσώπου Αίσθηση ψυχρού Αίσθηση θερμού Νωθρότητα Άλγος προσώπου Υπερθερμία Εξαγγείωση της θέσης έγχυσης Άλγος άρθρωσης στη θέση έγχυσης Εξάνθημα της θέσης έγχυσης Αντίδραση της θέσης έγχυσης Κνίδωση της θέσης έγχυσης Εντοπισμένο οίδημα Περιφερική διόγκωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη Κορεσμός οξυγόνου μειωμένος Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος Καρδιακή συχνότητα αυξημένη Μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα Αύξηση του παράγοντα συμπληρώματος Αύξηση του επιπέδου του ανοσοποιητικού συμπλέγματος

Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία θεωρείται ότι έχουν βιολογικά ευλογοφανή σχέση με την αβαλγλυκοσιδάση άλφα βάσει της ΠΧΠ της αλγλυκοσιδάσης άλφα.

Σε μία συγκριτική μελέτη, την EFC14028/COMET, 100 ασθενείς με LOPD (νόσος Pompe όψιμης έναρξης) ηλικίας 16 έως 78 ετών, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, έλαβαν 20 mg/kg Nexviadyme (n=51) ή 20 mg/kg αλγλυκοσιδάσης άλφα (n=49). Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με δραστικό παράγοντα περιόδου διάρκειας 49 εβδομάδων, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν Nexviadyme και στο 6,1% των ασθενών που έλαβαν αλγλυκοσιδάση άλφα. Συνολικά, το 8,2% των ασθενών που έλαβαν αλγλυκοσιδάση άλφα στη μελέτη διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Κανένας ασθενής στην ομάδα του Nexviadyme δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ADR (>5%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, κνησμός, κνίδωση και κόπωση.

Οι 95 ασθενείς που εντάχθηκαν στην ανοιχτή περίοδο επέκτασης της μελέτης EFC14028/COMET περιελάμβαναν 51 ασθενείς που συνέχιζαν τη θεραπεία με Nexviadyme και 44 ασθενείς που μετέβαιναν από αλγλυκοσιδάση άλφα σε Nexviadyme.

Κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου επέκτασης, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από 3 (5,8%) ασθενείς που συνέχιζαν τη θεραπεία με Nexviadyme καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και από 3 (6,8%) ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με Nexviadyme. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (>5%) από τους ασθενείς που συνέχιζαν τη θεραπεία με Nexviadyme καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ήταν ναυτία, ρίγη, ερύθημα, κνησμός και κνίδωση. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (>5%) από τους ασθενείς που μετέβησαν σε Nexviadyme ήταν κνησμός, εξάνθημα, κεφαλαλγία, ναυτία, ρίγη, κόπωση και κνίδωση.

Δεν αναφέρθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή IAR από τον επιπλέον παιδιατρικό ασθενή που εντάχθηκε απευθείας στην ανοιχτή περίοδο επέκτασης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας, 86/142 (60,6%) ασθενείς εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων 7/142 (4,9%) ασθενών οι οποίοι ανέφεραν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και 4/142 (2,8%) ασθενών που εμφάνισαν αναφυλαξία. Ορισμένες από τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας οφείλονταν σε IgE αντισώματα. Τα σημεία και τα συμπτώματα της αναφυλαξίας περιελάμβαναν οίδημα γλώσσας, υπόταση, υποξία, αναπνευστική δυσχέρεια, αίσθημα πίεσης στον θώρακα, γενικευμένο οίδημα, γενικευμένη έξαψη, αίσθηση θερμού, βήχα, ζάλη, δυσαρθρία, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δυσφαγία, ναυτία, παλαμιαία ερυθρότητα, οίδημα του κάτω χείλους, μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα, ερυθρότητα των κάτω άκρων, οίδημα της γλώσσας, φαγούρα στις παλάμες και τα κάτω άκρα και αποκορεσμό οξυγόνου. Τα συμπτώματα των σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας περιελάμβαναν οίδημα γλώσσας, αναπνευστική ανεπάρκεια, αναπνευστική δυσχέρεια, γενικευμένο οίδημα, ερύθημα, κνίδωση και εξάνθημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IAR)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας, IAR αναφέρθηκαν σε περίπου 56/142 (39,4%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αβαλγλυκοσιδάση άλφα σε κλινικές μελέτες. Σοβαρές IAR αναφέρθηκαν σε 6/142 (4,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων αναπνευστικής δυσχέρειας, υποξίας, θωρακικής δυσφορίας, γενικευμένου οιδήματος, οιδήματος γλώσσας, δυσφαγίας, ναυτίας, ερυθήματος, κνίδωσης και αυξημένης ή μειωμένης αρτηριακής πίεσης. Οι IAR που αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 1 ασθενείς περιελάμβαναν αναπνευστική δυσχέρεια, θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, βήχα, μειωμένο κορεσμό οξυγόνου, ερεθισμό του λαιμού, δυσπεψία, ναυτία, έμετο, διάρροια, οίδημα των χειλιών, οίδημα της γλώσσας, ερύθημα, παλαμιαίο ερύθημα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση, υπεριδρωσία, δερματική πλάκα, υπεραιμία του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, αυξημένη ή μειωμένη αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, ζάλη, τρόμο, αίσθημα καύσου, άλγος (συμπεριλαμβάνει άλγος άκρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, στοματοφαρυγγικό άλγος και άλγος στα πλευρά), υπνηλία, νωθρότητα, κόπωση, πυρεξία, γριπώδη συνδρομή, ρίγη, έξαψη, αίσθηση θερμού ή ψυχρού, κυάνωση και ωχρότητα. Η πλειοψηφία των IAR αξιολογήθηκαν ως ήπιες έως μέτριες.

Στη συγκριτική μελέτη EFC14028/COMET, λιγότεροι ασθενείς με LOPD στην ομάδα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ανέφεραν τουλάχιστον 1 IAR (13/51 [25,5%]) σε σύγκριση με την ομάδα της αλγλυκοσιδάσης άλφα (16/49 [32,7%]). Σοβαρές IAR δεν αναφέρθηκαν στους ασθενείς της ομάδας της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ενώ αναφέρθηκαν σε 2 ασθενείς της ομάδας της αλγλυκοσιδάσης άλφα (ζάλη, διαταραχή της όρασης, υπόταση, δύσπνοια, κρίσιμος ιδρώτας και ρίγη). Οι πιο συχνά αναφερόμενες IAR που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία (>2 ασθενείς) στην ομάδα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ήταν κνησμός (7,8%) και κνίδωση (5,9%) και στην ομάδα της αλγλυκοσιδάσης άλφα ναυτία (8,2%), κνησμός (8,2%) και έξαψη (6,1%). Η πλειοψηφία των IAR που αναφέρθηκαν σε 7 (13,7%) ασθενείς ήταν ήπιας βαρύτητας στην ομάδα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα και σε 10 (20,4%) ασθενείς στην ομάδα της αλγλυκοσιδάσης άλφα.

Κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου επέκτασης, IAR αναφέρθηκαν σε 12 (23,5%) ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με Nexviadyme καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι IAR που αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 1 ασθενείς ήταν ναυτία, ρίγη, ερύθημα, κνησμός, πυρεξία, κνίδωση, εξάνθημα και υπεραιμία του οφθαλμού. IAR αναφέρθηκαν σε 22 (50%) ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με Nexviadyme. Οι IAR που αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 1 ασθενείς ήταν κνησμός, κεφαλαλγία, εξάνθημα, ναυτία, ρίγη, κόπωση, κνίδωση, αναπνευστική δυσχέρεια, αίσθηση ψυχρού, θωρακική δυσφορία, ερύθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κνησμός, εξάνθημα, δερματική πλάκα, αίσθημα καύσου, πρήξιμο των χειλιών και πρησμένη γλώσσα. Ο αριθμός των IAR και στις δύο ομάδες μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Ανοσογονικότητα

Η επίπτωση της ανταπόκρισης ADA στην αβαλγλυκοσιδάση άλφα σε ασθενείς με νόσο Pompe που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την ορομετατροπή ήταν 8,3 εβδομάδες.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς, εμφάνιση IAR παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς που ήταν θετικοί σε ADA όσο και στους ασθενείς που ήταν αρνητικοί σε ADA. Αύξηση στην επίπτωση IAR και υπεραισθησίας παρατηρήθηκε με τους υψηλότερους τίτλους ADA τύπου IgG. Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, παρατηρήθηκε μία τάση για αύξηση στην επίπτωση των IAR με την αύξηση των τίτλων των ADA. Η πιο υψηλή επίπτωση IAR (69,2%) αναφέρθηκε σε ασθενείς με υψηλό τίτλο ADA ≥ 12.800 , σε σύγκριση με επίπτωση 33,3% σε ασθενείς με ενδιάμεσο τίτλο ADA 1.600-6.400, επίπτωση 14,3% σε ασθενείς με χαμηλό τίτλο ADA 100-800 και επίπτωση 33,3% σε ασθενείς που ήταν αρνητικοί σε ADA. Σε ενήλικες που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT), η εμφάνιση IAR και υπεραισθησίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που ανέπτυξαν ADA κατά τη θεραπεία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί σε ADA. Ένας (1) πρωτοθεραπευόμενος ασθενής και 2 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία εμφάνισαν αναφυλαξία. Τα συμβάντα IAR ήταν παρόμοια μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών που ήταν θετικοί και αρνητικοί σε ADA. Ένας παιδιατρικός ασθενής που είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία εμφάνισε αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην κλινική μελέτη EFC14028/COMET, 81 από τους 96 (84,4%) ασθενείς ανέπτυξαν ADA συνέπεια της θεραπείας. Η πλειονότητα των ασθενών ανέπτυξε τίτλο ADA στο χαμηλό έως ενδιάμεσο εύρος, με 7 ασθενείς που ανέφεραν παρατεταμένα υψηλούς τίτλους αντισωμάτων (High Sustained Antibody Titers, HSAT) στο Nexviadyme. Η αξιολόγηση της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας των ADA την εβδομάδα 49 έδειξε ότι οι ασθενείς παράγουν αντισώματα που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την αλγλυκοσιδάση άλφα και το Nexviadyme και ανιχνεύθηκαν σε 3 (5,9%) ασθενείς. Παρατηρήθηκε μεταβλητή επίδραση στην PK, PD και στις παραμέτρους της αποτελεσματικότητας μεταξύ των ασθενών υψηλού τίτλου, ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 3 - Επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ADA στον πληθυσμό ασθενών με LOPD και IOPD

	Nexviadyme	
	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς ADA έναντι της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ^a	Ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία ^b ADA έναντι της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα

	Ενήλικες 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Ενήλικες 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Παιδιατρικοί ασθενείς 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα	Παιδιατρικοί ασθενείς 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA στην έναρξη της μελέτης	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
ADA εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Εξουδετερωτικά αντισώματα				
Και οι δύο τύποι NAb	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Αναστολή ενζυμικής δράσης, μόνο	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Αναστολή πρόσληψης ενζύμων, μόνο	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Περιλαμβάνει δύο παιδιατρικούς ασθενείς

^b Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία είχαν λάβει αλγλυκοσιδάση άλφα πριν ή κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης εντός 0,9-9,9 ετών για τους ενήλικες ασθενείς και 0,6-11,8 ετών για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

^γ Δεν έχει προσδιοριστεί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό (19 παιδιατρικοί ασθενείς με IOPD ηλικίας 1-12 ετών (μέση ηλικία 6,8 έτη) και δύο παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 9 και 16 ετών) με LOPD) ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ο υπερβολικός ρυθμός έγχυσης με το Nexviadyme μπορεί να οδηγήσει σε εξάψεις. Σε μία κλινική μελέτη, παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν δόσεις έως 40 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες και δεν εντοπίστηκαν ειδικά σημεία και συμπτώματα μετά τις υψηλότερες δόσεις. Για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού - ένζυμα,
Κωδικός ATC: A16AB22.

Μηχανισμός δράσης

Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα είναι μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη όξινη α-γλυκοσιδάση (thGAA) που παρέχει μία εξωγενή πηγή GAA. Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα αποτελεί μια τροποποίηση της αλγλυκοσιδάσης άλφα κατά την οποία περίπου 7 δομές εξαμανόζης, καθεμία από τις οποίες περιέχει 2 τερματικά τμήματα 6-φωσφορικής μαννόζης (bis-M6P), συζεύγγονται σε οξειδωμένα υπολείμματα σιαλικού οξέος στην αλγλυκοσιδάση άλφα. Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα έχει 15πλάσια αύξηση στα τμήματα 6-φωσφορικής μαννόζης (M6P) σε σύγκριση με την αλγλυκοσιδάση άλφα. Η σύνδεση στους υποδοχείς της M6P στην κυτταρική επιφάνεια έχει αποδειχθεί ότι πραγματοποιείται μέσω ομάδων υδατανθράκων στο μόριο της GAA, μετά την οποία εσωτερικοποιείται και μεταφέρεται στα λυσοσώματα, όπου υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση που οδηγεί σε αύξηση της ενζυμικής δράσης για την αποικοδόμηση του γλυκογόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με LOPD

Η μελέτη 1, EFC14028/COMET, ήταν μία πολυεθνική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Nexviadyme και της αλγλυκοσιδάσης άλφα σε 100 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με LOPD που ήταν ηλικίας 16 έως 78 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1, βάσει της αρχικής δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC), του φύλου, της ηλικίας και της χώρας, σε λήψη 20 mg/kg Nexviadyme ή αλγλυκοσιδάσης άλφα μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα για 12 μήνες (49 εβδομάδες).

Η Μελέτη 1 περιελάμβανε μία ανοιχτή περίοδο επέκτασης της θεραπείας κατά την οποία όλοι οι ασθενείς στο σκέλος της αλγλυκοσιδάσης άλφα μετέβησαν σε Nexviadyme και συνέχισαν τη θεραπεία έως τουλάχιστον την εβδομάδα 145. Συνολικά, 95 ασθενείς εντάχθηκαν στην ανοιχτή περίοδο (51 από το σκέλος του Nexviadyme και 44 από το σκέλος της αλγλυκοσιδάσης άλφα). Ένας επιπλέον παιδιατρικός ασθενής εντάχθηκε απευθείας στην περίοδο επέκτασης της θεραπείας με Nexviadyme.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης 1 ήταν η μεταβολή της FVC % προβλεπόμενης σε όρθια θέση από την έναρξη της μελέτης έως τους 12 μήνες (εβδομάδα 49). Την εβδομάδα 49, η μέση μεταβολή LS (SE) στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme και αλγλυκοσιδάση άλφα ήταν 2,89% (0,88) και 0,46% (0,93), αντίστοιχα. Η κλινικά σημαντική μέση διαφορά LS 2,43% (95% CI: -0,13, 4,99) στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC μεταξύ του Nexviadyme και της αλγλυκοσιδάσης άλφα υπερέβη το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του -1,1 και πέτυχε στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα ($p=0,0074$). Η μελέτη δεν κατέδειξε στατιστική σημαντικότητα ως προς την ανωτερότητα ($p=0,0626$) και ο έλεγχος των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων πραγματοποιήθηκε χωρίς προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα.

Τα αποτελέσματα για το κύριο καταληκτικό σημείο παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 4.

Για τους ασθενείς που μετέβησαν από αλγλυκοσιδάση άλφα σε θεραπεία με Nexviadyme μετά την εβδομάδα 49, η μέση μεταβολή LS στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC από την εβδομάδα 49 έως την εβδομάδα 145 ήταν 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32, 2,95). Η σταθεροποίηση στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC διατηρήθηκε μετά τη μετάβαση σε Nexviadyme στην ομάδα της αλγλυκοσιδάσης άλφα με τιμές παρόμοιες με εκείνες της ομάδας του Nexviadyme την εβδομάδα 145. Οι ασθενείς που συνέχισαν στο σκέλος του Nexviadyme διατήρησαν τη βελτίωση στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 4 - Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 στην FVC % προβλεπόμενης σε όρθια θέση

	Nexviadyme (n=51)	Αλγλυκοσιδάση άλφα (n=49)
Δυναμική Ζωτική Χωρητικότητα % προβλεπόμενης σε όρθια θέση		

Προκαταρκτική αγωγή στην έναρξη της μελέτης	Μέση τιμή (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Εβδομάδα 13	Μέση μεταβολή LS (SE) από την έναρξη της μελέτης	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Εβδομάδα 25	Μέση μεταβολή LS (SE) από την έναρξη της μελέτης	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Εβδομάδα 37	Μέση μεταβολή LS (SE) από την έναρξη της μελέτης	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Εβδομάδα 49	Μέση τιμή (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Εκτιμώμενη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 (MMRM)	Μέση μεταβολή LS (SE) από την έναρξη της μελέτης	2,89 ^α (0,88)	0,46 ^α (0,93)
Εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ των ομάδων στη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 (MMRM)	Μέση LS (95% CI)	2,43 ^α (-0,13,4,99)	
	Τιμή p ^β	0,0074	
	Τιμή p ^γ	0,0626	

MMRM: μοντέλο μεικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

^α Με βάση το μοντέλο MMRM, το μοντέλο περιλαμβάνει ως σταθερές επιδράσεις την FVC στην έναρξη της μελέτης % προβλεπόμενης, (ως συνεχής μεταβλητή), το φύλο, την ηλικία (σε έτη στην έναρξη της μελέτης), την ομάδα θεραπείας, την επίσκεψη και τον όρο αλληλεπίδρασης μεταξύ ομάδας θεραπείας και επίσκεψης.

^β Περιθώριο μη κατωτερότητας -1,1%

^γ Δεν επετεύχθη ανωτερότητα

Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης 1 ήταν η μεταβολή στη συνολική διανυόμενη απόσταση σε 6 λεπτά (δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, 6MWT) από την έναρξη της μελέτης έως τους 12 μήνες (εβδομάδα 49). Την εβδομάδα 49, η μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης (SE) στην 6MWT για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme και αλγλυκοσιδάση άλφα ήταν 32,21 m (9,93) και 2,19 m (10,40), αντίστοιχα. Η μέση διαφορά LS των 30,01 m (95% CI: 1,33, 58,69) επέδειξε αριθμητική βελτίωση με το Nexviadyme σε σύγκριση με την αλγλυκοσιδάση άλφα. Τα αποτελέσματα για την 6MWT παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 5.

Για τους ασθενείς που μετέβησαν από αλγλυκοσιδάση άλφα σε θεραπεία με Nexviadyme μετά την εβδομάδα 49, η μέση μεταβολή LS στην 6MWT (διανυόμενη απόσταση σε μέτρα) από την εβδομάδα 49 έως την εβδομάδα 145 ήταν -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2, 18,7. Την Εβδομάδα 145, παρατηρήθηκε σταθεροποίηση στην 6MWT μετά τη μετάβαση από την ομάδα της αλγλυκοσιδάσης

άλφα στο Nexviadyme. Οι συμμετέχοντες στο σκέλος Nexviadyme διατήρησαν τη βελτίωση σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης.

Πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP), η μέγιστη εκπνευστική πίεση (MEP), η συνοπτική βαθμολογία αξιολόγησης με φορητό δυναμόμετρο (HHD), η συνολική βαθμολογία στον ταχύ έλεγχο της κινητικής λειτουργίας (QMFT) και το SF-12 (έρευνα για τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, βαθμολογίες σωματικής και ψυχικής συνιστώσας). Τα αποτελέσματα για αυτά τα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με LOPD ηλικίας 16 έως 78 ετών, που ξεκίνησαν θεραπεία με Nexviadyme 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση ποσοστιαία (SD) μεταβολή στους τετρασακχαρίτες εξόζης στα ούρα από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 ήταν -53,90% (24,03), η οποία διατηρήθηκε την εβδομάδα 145 στο -53,35% (72,73) στους ασθενείς που συνέχισαν θεραπεία με Nexviadyme. Στους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με αλγλυκοσιδάση άλφα 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση ποσοστιαία (SD) μεταβολή στους τετρασακχαρίτες εξόζης στα ούρα από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 ήταν -10,8% (32,33) και μειώθηκε περαιτέρω σε -48,04% (41,97) την εβδομάδα 145 μετά τη μετάβαση από αλγλυκοσιδάση άλφα σε Nexviadyme.

Πίνακας 5 – Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 49 για πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Καταληκτικό σημείο	Nexviadyme Μέση μεταβολή LS (SE)	Αλγλυκοσιδάση άλφα Μέση μεταβολή LS (SE)	Μέση διαφορά LS (95% CI)
Διανυόμενη απόσταση στη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT) (μέτρα) ^{α,β}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP) (% προβλεπόμενης) ^γ	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Μέγιστη εκπνευστική πίεση (% προβλεπόμενης) ^γ	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Συνοπτικές βαθμολογίες στην αξιολόγηση με φορητό δυναμόμετρο (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Συνολική βαθμολογία στον ταχύ έλεγχο της κινητικής λειτουργίας (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Έρευνα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (SF-12)	Βαθμολογία PCS ^δ : 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13, 3,67)
	Βαθμολογία MCS ^ε : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46, 5,69)

^α Το μοντέλο MMRM για την απόσταση στη δοκιμασία 6MWT προσαρμόζεται για το % της προβλεπόμενης FVC στην έναρξη της μελέτης και τη δοκιμασία 6MWT στην έναρξη της μελέτης (διανυόμενη απόσταση σε

μέτρα), την ηλικία (σε έτη, στην έναρξη της μελέτης), το φύλο, την ομάδα θεραπείας, την επίσκεψη και την αλληλεπίδραση θεραπείας-επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις.

^β Η μέση μεταβολή LS (SE) από την έναρξη της μελέτης τις Εβδομάδες 13, 25 και 37 ήταν 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) και 28,43 (9,06), αντίστοιχα, στην ομάδα της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα και 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) και 15,49 (9,48), αντίστοιχα, στην ομάδα της αλγλυκοσιδάσης άλφα.

^γ Post-hoc ανάλυση ευαισθησίας από την οποία εξαιρέθηκαν 4 ασθενείς (2 σε κάθε σκέλος θεραπείας) με υπερφυσιολογικές αρχικές τιμές MIP και MEP.

^δ Σύνοψη σωματικής συνιστώσας.

^ε Σύνοψη ψυχικής συνιστώσας.

Σε μία ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με LOPD, η FVC % προβλεπόμενης και η 6MWT έδειξαν διατήρηση της επίδρασης κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αβαλγλυκοσιδάση άλφα 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για έως 6 έτη.

Κλινική μελέτη σε ασθενείς με IOPD

Η μελέτη 2, ACT14132/mini-COMET, ήταν μία πολλών σταδίων, φάσης 2, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, πολυεθνική κοόρτη επαναλαμβανόμενων αυξανόμενων δόσεων του Nexviadyme σε παιδιατρικούς ασθενείς με IOPD (ηλικίας 1-12 ετών) που παρουσίαζαν κλινική επιδείνωση ή ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλγλυκοσιδάση άλφα. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 22 ασθενείς. Η κοόρτη 1 είχε 6 ασθενείς που παρουσίαζαν κλινική επιδείνωση και έλαβαν 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 25 εβδομάδες, η κοόρτη 2 είχε 5 ασθενείς που παρουσίαζαν κλινική επιδείνωση και έλαβαν 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 25 εβδομάδες και η κοόρτη 3 είχε 11 ασθενείς που παρουσίαζαν ανεπαρκή ανταπόκριση και έλαβαν Nexviadyme στη δόση των 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα για 25 εβδομάδες (5 ασθενείς) ή αλγλυκοσιδάση άλφα στη σταθερή δόση που λάμβαναν προ της μελέτης (κυμαινόταν από 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα έως 40 mg/kg εβδομαδιαίως) για 25 εβδομάδες (6 ασθενείς).

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης 2 ήταν να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η ανοχή της χορήγησης Nexviadyme. Ο δευτερεύων στόχος ήταν να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του Nexviadyme. Τα δεδομένα έδειξαν σταθεροποίηση ή βελτίωση των εκβάσεων αποτελεσματικότητας στο μέτρο ταξινόμησης της αδρής κινητικής λειτουργίας-88 (GMFM-88), στον ταχύ έλεγχο της κινητικής λειτουργίας (QMFT), στον κατάλογο αξιολόγησης της ανικανότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Pompe (Pompe-PEDI), στη βαθμολογία Z του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVM) και στις μετρήσεις των θέσεων των βλεφάρων σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως παρουσίαζαν επιδείνωση ή ανεπαρκή έλεγχο με αλγλυκοσιδάση άλφα. Η επίδραση της θεραπείας ήταν πιο έντονη με τη δόση των 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε σύγκριση με τη δόση των 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Σε δύο από τους έξι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme στη δόση των 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (κοόρτη 1) εμφανίστηκε περαιτέρω κλινική επιδείνωση και έγινε αύξηση της δόσης από 20 σε 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα την εβδομάδα 55 και 61, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα διατήρησαν αυτή τη δόση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης χωρίς περαιτέρω κλινική επιδείνωση.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με IOPD (ηλικίας <18 ετών) που έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme στη δόση των 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα και εμφάνισαν κλινική επιδείνωση (κοόρτη 2) ή ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση (κοόρτη 3) κατά τη διάρκεια θεραπείας με αλγλυκοσιδάση άλφα, η μέση ποσοστιαία μεταβολή (SD) στους τετρασακχαρίτες εξόζης στα ούρα από την έναρξη της μελέτης ήταν -40,97% (16,72) και -37,48% (17,16), αντίστοιχα, μετά από 6 μήνες. Στους ασθενείς που είχαν εμφανίσει προηγουμένως επιδείνωση και έλαβαν θεραπεία με Nexviadyme στη δόση των 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση (SD) ποσοστιαία μεταβολή ήταν 0,34% (42,09).

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της θεραπείας με Nexviadyme αξιολογήθηκαν σε 10 ασθενείς την εβδομάδα 49, 8 ασθενείς την εβδομάδα 73 και 3 ασθενείς την εβδομάδα 97. Σε ασθενείς με IOPD που είχαν εμφανίσει προηγουμένως επιδείνωση με αλγλυκοσιδάση άλφα, η αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένες παραμέτρους της επιδείνωσης, όπως οι μετρήσεις της κινητικής λειτουργίας, τη μάζας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς και της θέσης των βλεφάρων, διατηρήθηκε έως τα 2 έτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεκαεννέα παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 1 έως 12 ετών με IOPD που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλγλυκοσιδάση άλφα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Nexviadyme (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8) και δύο παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 9 και 16 ετών με LOPD έλαβε θεραπεία με Nexviadyme.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Nexviadyme σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της νόσου Pompe (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μητρώο Pompe

Οι ιατροί και οι λοιποί επαγγελματίες υγείας παροτρύνονται να εγγράφουν τους ασθενείς στους οποίους διαγιγνώσκεται νόσος Pompe στον διαδικτυακό τόπο www.registrynxt.com. Τα δεδομένα των ασθενών θα συλλέγονται ανώνυμα σε αυτό το μητρώο. Σκοπός του «Μητρώου Pompe» είναι ο εμπλουτισμός των γνώσεων για τη νόσο Pompe και η παρακολούθηση των ασθενών και της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με την πάροδο του χρόνου, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της κλινικής έκβασης για αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ασθενείς με νόσο Pompe όψιμης έναρξης (LOPD)

Η φαρμακοκινητική της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα αξιολογήθηκε σε μία ανάλυση πληθυσμού 75 ασθενών με LOPD ηλικίας 16 έως 78 ετών που έλαβαν 5 έως 20 mg/kg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ασθενείς με νόσο Pompe βρεφικής έναρξης (IOPD)

Η φαρμακοκινητική της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα προσδιορίστηκε σε 16 ασθενείς ηλικίας 1 έως 12 ετών που έλαβαν θεραπεία με αβαλγλυκοσιδάση άλφα, στους οποίους συμπεριλήφθηκαν 6 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 20 mg/kg και 10 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν.

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με LOPD, όσον αφορά την 4ωρη ενδοφλέβια έγχυση 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση C_{max} και η μέση AUC_{2W} ήταν 273 μg/ml (24%) και 1.220 μg·hr/ml (29%), αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με IOPD, όσον αφορά την 4ωρη ενδοφλέβια έγχυση 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα και την 7ωρη ενδοφλέβια έγχυση 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση C_{max} κυμάνθηκε από 175 έως 189 μg/ml για τη δόση των 20 mg/kg και από 205 έως 403 μg/ml για τη δόση των 40 mg/kg. Η μέση AUC_{2W} κυμάνθηκε από 805 έως 923 μg·hr/ml για τη δόση των 20 mg/kg και από 1.720 έως 2.630 μg·hr/ml για τη δόση των 40 mg/kg.

Κατανομή

Σε ασθενείς με LOPD, το τυπικό μοντέλο πληθυσμιακής PK προέβλεψε ότι ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ήταν 3,4 l.

Σε ασθενείς με IOPD που έλαβαν θεραπεία με αβαλγλυκοσιδάση άλφα στη δόση των 20 mg/kg και 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμάνθηκε από 3,5 έως 5,4 l.

Αποβολή

Σε ασθενείς με LOPD, το τυπικό μοντέλο πληθυσμιακής PK προέβλεψε ότι η γραμμική κάθαρση ήταν 0,87 l/h. Μετά τη χορήγηση 20 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση ημίσεια ζωή αποβολής στο πλάσμα ήταν 1,55 ώρες.

Σε ασθενείς με IOPD που έλαβαν θεραπεία με αβαλγλυκοσιδάση άλφα στη δόση των 20 mg/kg και 40 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η μέση κάθαρση στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,53 έως 0,70 l/h και η μέση ημίσεια ζωή αποβολής στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,60 έως 1,19 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην αβαλγλυκοσιδάση άλφα αυξήθηκε κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 5 έως τα 20 mg/kg σε ασθενείς με LOPD και από τα 20 έως τα 40 mg/kg σε ασθενείς με IOPD. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά τη χορήγηση κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη 1, EFC14028/COMET, το 95,2% (59 από τους 62 ασθενείς) που έλαβαν Nexviadyme ανέπτυξαν ADA κατά τη θεραπεία. Δεδομένης της μεταβλητότητας στην ανταπόκριση των ADA, δεν ήταν εμφανής η σαφής τάση του μέγιστου τίτλου ADA και της επίδρασης στην PK στους ασθενείς την εβδομάδα 49.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με LOPD έδειξαν ότι το σωματικό βάρος, η ηλικία και το φύλο δεν επηρέασαν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθη επίσημη μελέτη για την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αβαλγλυκοσιδάσης άλφα. Με βάση μία ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής με δεδομένα από 75 ασθενείς με LOPD που λάμβαναν 20 mg/kg, συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης: 60 έως 89 ml/min στην έναρξη), δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στην αβαλγλυκοσιδάση άλφα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που περιελάμβαναν καταληκτικά σημεία φαρμακολογικής ασφάλειας.

Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες επιδράσεις σε μία συνδυασμένη μελέτη της γονιμότητας σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια σε δόσεις έως 50 mg/kg IV κάθε δεύτερη ημέρα (9,4 φορές μεγαλύτερη της AUC στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση με τη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για ασθενείς με LOPD) (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε μία μελέτη τοξικότητας στο έμβryo σε ποντίκια, η χορήγηση αβαλγλυκοσιδάσης άλφα στην υψηλότερη δόση των 50 mg/kg/ημέρα (17 φορές μεγαλύτερη της AUC στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση με τη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για ασθενείς με LOPD) οδήγησε σε αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση και αυξημένο μέσο αριθμό όψιμων απορροφήσεων. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα 20 mg/kg/ημέρα (4,8 φορές μεγαλύτερη της AUC στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση με τη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για ασθενείς με LOPD). Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα δεν διαπερνά τον πλακούντα στα ποντίκια, γεγονός που δείχνει ότι οι επιδράσεις στο έμβryo με τη δόση των 50 mg/kg/ημέρα

συσχετίζονταν με την τοξικότητα στη μητέρα από την ανοσολογική ανταπόκριση. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες ή αναπτυξιακές μεταβολές.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε μία μελέτη τοξικότητας στο έμβρυο σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε αβαλγλυκοσιδάση άλφα σε δόσεις έως 100 mg/kg/ημέρα IV (91 φορές μεγαλύτερη της AUC στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για ασθενείς με LOPD).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ποντικούς μετά τη χορήγηση αβαλγλυκοσιδάσης άλφα μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα. Το NOAEL για την αναπαραγωγή στις μητέρες και τη βιωσιμότητα και την ανάπτυξη στους απογόνους ήταν 50 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα IV.

Σε νεαρούς ποντικούς, η αβαλγλυκοσιδάση άλφα ήταν γενικά καλά ανεκτή μετά από χορήγηση για 9 εβδομάδες σε δόσεις έως 100 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα IV (~2 έως 5 φορές μεγαλύτερη της AUC στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη συνιστώμενη δόση των 40 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για ασθενείς με IOPD). Ωστόσο, η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε σε νεαρά ζώα δεν είναι αρκετή για να απορριφθεί ο δυνητικός κίνδυνος για τους ασθενείς με IOPD με τη δόση των 40 mg/kg με βάση το περιθώριο έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Υδροχλωρική ιστιδίνη, μονοϋδρική
Γλυκίνη
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: 4 χρόνια

Ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν

Μετά την ανασύσταση, έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως για αραιώση, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν από την αραιώση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C.

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Μετά την αραιώση, έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση μεταξύ των 0,5 mg/ml και 4 mg/ml για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και εν συνεχεία για 9 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για να επιτραπεί η χορήγηση της έγχυσης. Να χρησιμοποιούνται άσηπτες τεχνικές.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του

χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C και στη συνέχεια τις 9 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για να επιτραπεί η χορήγηση της έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστομερές καουτσούκ), σφράγιση (αλουμίνιο) και αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 5, 10 ή 25 φιαλίδια.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Ανασύσταση

Κατά την ανασύσταση πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων που πρέπει να ανασυσταθούν πρέπει να καθοριστεί με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg ή 40 mg/kg.
 $\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)} = \text{δόση ασθενούς (σε mg)}$. Δόση ασθενούς (σε mg) δια 100 mg/φιαλίδιο = αριθμός φιαλιδίων προς ανασύσταση. Εάν ο αριθμός των φιαλιδίων περιλαμβάνει δεκαδικά ψηφία, θα πρέπει να στρογγυλοποιηθεί στον αμέσως μεγαλύτερο ακέραιο αριθμό.
Παράδειγμα: Σωματικό βάρος ασθενούς (16 kg) $\times$ δόση (20 mg/kg) = δόση ασθενούς (320 mg). 320 mg δια 100 mg/φιαλίδιο = 3,2 φιαλίδια, επομένως θα πρέπει να ανασυσταθούν 4 φιαλίδια.
Παράδειγμα: Σωματικό βάρος ασθενούς (16 kg) $\times$ δόση (40 mg/kg) = δόση ασθενούς (640 mg).
640 mg δια 100 mg/φιαλίδιο = 6,4 φιαλίδια, επομένως θα πρέπει να ανασυσταθούν 7 φιαλίδια.
2. Ο αριθμός των φιαλιδίων που απαιτούνται για την έγχυση θα πρέπει να αφαιρεθούν από το ψυγείο και να παραμείνουν στην άκρη για περίπου 30 λεπτά για να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί ενίοντας αργά 10,0 ml ύδατος για ενέσιμα (WFI) σε κάθε φιαλίδιο. Κάθε φιαλίδιο αποδίδει 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Θα πρέπει να αποφεύγεται η βίαιη ρίψη του WFI στην κόνι και ο σχηματισμός αφρού. Αυτό επιτυγχάνεται με βραδεία στάγδην προσθήκη του WFI στα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην λυοφιλοποιημένη κόνι. Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να στρέφεται στο πλάι και να κυλιέται απαλά για να διαλυθεί η λυοφιλοποιημένη κόνις. Δεν θα πρέπει να αναστρέφεται, να αναδεύεται ή να ανακινείται.
4. Πρέπει αμέσως να πραγματοποιείται οπτική επιθεώρηση των ανασυσταθέντων φιαλιδίων για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Εάν, μετά τον άμεσο έλεγχο, παρατηρηθούν σωματίδια ή το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Το διάλυμα θα πρέπει να αφήνεται να διαλυθεί.

Αραίωση

5. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται με υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% σε τελική συγκέντρωση 0,5 mg/ml έως 4 mg/ml. Βλ. Πίνακα 6 για το συνιστώμενο συνολικό όγκο έγχυσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
6. Ο όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος από κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να αναρροφάται αργά (υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς).
7. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να προστίθεται αργά απευθείας μέσα στο διάλυμα γλυκόζης 5%. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο σχηματισμός αφρού ή η ανάδευση του ασκού έγχυσης. Θα πρέπει να αποφεύγεται η εισαγωγή αέρα στον ασκό έγχυσης.
8. Αναστρέψτε ή μαλάξτε απαλά τον ασκό έγχυσης για να αναμείξετε το αραιωμένο διάλυμα. Δεν θα πρέπει να ανακινείται.
9. Για να αποφευχθεί η χορήγηση σωματιδίων που έχουν εισαχθεί ακούσια κατά τη διάρκεια της παρασκευής της δόσης IV, συνιστάται η χρήση ενός εν σειρά φίλτρου 0,2 μm χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης για τη χορήγηση του Nexviadyme. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5%.
10. Η έγχυση του Nexviadyme δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πίνακας 6 – Προβλεπόμενοι όγκοι ενδοφλέβιας έγχυσης για τη χορήγηση του Nexviadyme με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς στη δόση των 20 και των 40 mg/kg

Εύρος σωματικού βάρους ασθενούς (kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης για τα 20 mg/kg (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης για τα 40 mg/kg (ml)
1,25 έως 5	50	50
5,1 έως 10	50	100
10,1 έως 20	100	200
20,1 έως 30	150	300
30,1 έως 35	200	400
35,1 έως 50	250	500
50,1 έως 60	300	600
60,1 έως 100	500	1000
100,1 έως 120	600	1200
120,1 έως 140	700	1400
140,1 έως 160	800	1600
160,1 έως 180	900	1800
180,1 έως 200	1000	2000

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουνίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Nexviadyme σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο να αυξήσει την ευαισθητοποίηση σχετικά με την υπηρεσία ανοσοεπιτήρησης και να υποστηρίξει τη σωστή και ασφαλή χορήγηση του προϊόντος στο σπίτι. Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Nexviadyme όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν και να χορηγήσουν το Nexviadyme θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο, το οποίο θα διανεμηθεί μέσω των επαγγελματικών φορέων:

- Οδηγό επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) για την υπηρεσία ανοσοεπιτήρησης και
- Οδηγό οικιακής έγχυσης για ΕΥ

Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας για την υπηρεσία ανοσοεπιτήρησης θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- **Συστάσεις ελέγχου:**
 - Ενθαρρύνεται η συλλογή δείγματος ορού πριν από την πρώτη έγχυση.
 - Οι τίτλοι αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης G (IgG) θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, καθώς επίσης να διενεργείται και έλεγχος IgG αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία.
 - Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία μπορούν να εξεταστούν για ανασταλτικά αντισώματα εάν παρουσιάσουν μείωση στο κλινικό όφελος, παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία με Nexviadyme.
 - Οι ανοσολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των IgG αντισωμάτων ADA και της ανοσοσφαιρίνης E (IgE), θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης ή προηγούμενης αναφυλακτικής αντίδρασης στο Myozyme (αλγλυκοσιδάση άλφα).
 - Οι ανοσολογικές εξετάσεις που σχετίζονται με ανεπιθύμητα συμβάντα θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που εμφανίζουν μέτριες/σοβαρές ή υποτροπιάζουσες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IAR) που υποδηλώνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- **Πρακτικές ελέγχου της υπηρεσίας ελέγχου και στοιχεία επικοινωνίας**
 - Περιγραφή των υπηρεσιών ελέγχου: διαθέσιμες εξετάσεις, ένδειξη για έλεγχο, τύπος δείγματος, συχνότητα ελέγχου, χρονικό σημείο συλλογής
 - Διαδικασία ελέγχου: διάγραμμα που συνοψίζει τα κύρια βήματα για τους ΕΥ που ζητούν εξειδικευμένες υπηρεσίες ελέγχου

Ο οδηγός έγχυσης κατ' οίκον για ΕΥ που θα χρησιμεύσει ως εκπαιδευτικό έγγραφο σε ΕΥ που θα εκτελέσουν την έγχυση στο σπίτι θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Απαιτήσεις και οργάνωση της κατ' οίκον έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων του εξοπλισμού, της προκαταρκτικής αγωγής και της χρήσης επείγουσας θεραπείας.
- Λεπτομέρειες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Nexviadyme, συμπεριλαμβανομένων όλων των βημάτων για την προετοιμασία, την ανασύσταση, την αραιώση και τη χορήγηση.
- Ιατρική αξιολόγηση του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της έγχυσης στο σπίτι.
- Πληροφορίες για τα σημεία και τα συμπτώματα που συνδέονται με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και συνιστώμενες ενέργειες για την αντιμετώπιση των ADR όταν εμφανιστούν συμπτώματα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexviadyme 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
αβαλγλυκοσιδάση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη
Υδροχλωρική ιστιδίνη, μονοϋδρική
Γλυκίνη
Μαννιτόλη
Πολυσορβικό 80

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο
5 φιαλίδια
10 φιαλίδια
25 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και αραίωση.
Για μία χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την αραίωση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nexviadyme 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
αβαλγλυκοσιδάση άλφα
IV χρήση μετά την ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Sanofi B.V.-NL

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nexviadyme 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αβαλγλυκοσιδάση άλφα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nexviadyme και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Nexviadyme
3. Πώς χορηγείται το Nexviadyme
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nexviadyme
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nexviadyme και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Nexviadyme

Το Nexviadyme περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται αβαλγλυκοσιδάση άλφα – είναι ένα αντίγραφο του φυσικού ενζύμου που ονομάζεται όξινη α-γλυκοσιδάση (GAA) το οποίο είναι σε έλλειψη στα άτομα με νόσο Pompe.

Ποια είναι η χρήση του Nexviadyme

Το Nexviadyme χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ατόμων όλων των ηλικιών που πάσχουν από τη νόσο Pompe.

Τα άτομα με νόσο Pompe έχουν χαμηλά επίπεδα του ενζύμου όξινη α-γλυκοσιδάση (GAA). Αυτό το ένζυμο βοηθάει στον έλεγχο των επιπέδων του γλυκογόνου (ένας τύπος υδατάνθρακα) στον οργανισμό. Το γλυκογόνο παρέχει στον οργανισμό ενέργεια, αλλά στη νόσο Pompe συσσωρεύονται υψηλά επίπεδα γλυκογόνου σε διάφορους μύες προκαλώντας τους βλάβη. Το φάρμακο αντικαθιστά το ένζυμο που λείπει έτσι ώστε ο οργανισμός να μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση του γλυκογόνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Nexviadyme

Μην χρησιμοποιήσετε το Nexviadyme

- εάν έχετε εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) στην αβαλγλυκοσιδάση άλφα ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) και αυτές οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν ξανά μετά τη διακοπή και την επανέναρξη του φαρμάκου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Nexviadyme.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν η θεραπεία με Nexviadyme προκαλεί:

- αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση) – ανατρέξτε στην παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες» παρακάτω για τα συμπτώματα
- σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου ή τις πρώτες λίγες ώρες μετά από αυτή – ανατρέξτε στην παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» παρακάτω για τα συμπτώματα

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πρήξιμο στα πόδια ή εκτεταμένο πρήξιμο στο σώμα σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η έγχυση του Nexviadyme θα πρέπει να διακοπεί και ο γιατρός θα σας χορηγήσει κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία. Ο γιατρός θα αποφασίσει επίσης εάν μπορείτε να συνεχίσετε να λαμβάνετε αβαλγλυκοσιδάση άλφα.

Άλλα φάρμακα και Nexviadyme

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Nexviadyme σε έγκυες γυναίκες. Δεν πρέπει να λάβετε το Nexviadyme κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Nexviadyme εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Nexviadyme ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και υπνηλία ως σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, αυτές μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων την ημέρα της έγχυσης.

3. Πώς να χορηγείται το Nexviadyme

Το Nexviadyme θα σας χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου Pompe.

Ενδέχεται να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα πριν λάβετε το Nexviadyme, για τη μείωση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονται ένα αντιισταμινικό, ένα στεροειδές και ένα φάρμακο (όπως παρακεταμόλη) για τη μείωση του πυρετού.

Η δόση του Nexviadyme βασίζεται στο σωματικό βάρος σας και θα σας χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

- Η συνιστώμενη δόση του Nexviadyme είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Έγχυση στο σπίτι

Ο γιατρός σας ενδέχεται να κρίνει ότι μπορείτε να λαμβάνετε τις εγχύσεις του Nexviadyme στο σπίτι εάν αυτό είναι ασφαλές και βολικό. Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια μίας έγχυσης του Nexviadyme, το μέλος του προσωπικού που πραγματοποιεί την έγχυση στο σπίτι ενδέχεται να σταματήσει την έγχυση και να ξεκινήσει κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Το Nexviadyme χορηγείται ως ενστάλαξη μέσα σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Παρέχεται στον επαγγελματία υγείας σε μορφή σκόνης για ανάμειξη με αποστειρωμένο νερό και περαιτέρω αραίωση με γλυκόζη πριν από την έγχυση.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Nexviadyme από την κανονική

Ο υπερβολικός ρυθμός έγχυσης του Nexviadyme μπορεί να οδηγήσει σε εξάψεις.

Εάν παραλείψετε τη δόση σας με το Nexviadyme

Εάν παραλείψετε μία έγχυση, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Nexviadyme

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να σταματήσετε τη θεραπεία με το Nexviadyme. Τα συμπτώματα της νόσου σας ενδέχεται να επιδεινωθούν εάν διακόψετε τη θεραπεία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Nexviadyme στους ασθενείς ή συντόμως μετά από αυτή. Πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ή αλλεργική αντίδραση. Ο γιατρός ενδέχεται να σας χορηγήσει φάρμακα πριν από την έγχυση για την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είναι ήπιες ή μέτριες. Τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων περιλαμβάνουν δυσφορία στο στήθος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, ρίγη, βήχα, διάρροια, κόπωση, πονοκέφαλο, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, ναυτία, έμετο, κοκκίνισμα των ματιών, πόνο στα χέρια και στα πόδια, κοκκίνισμα του δέρματος, φαγούρα στο δέρμα, εξάνθημα και κνίδωση.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα, όπως δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα πίεσης στο στήθος, έξαψη, βήχα, ζάλη, ναυτία, κοκκίνισμα στις παλάμες και τα πόδια, φαγούρα στις παλάμες και τα πόδια, πρησμένο κάτω χείλος και γλώσσα, χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα και εξάνθημα.

Πολύ Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υπερευαισθησία
- Πονοκέφαλος
- Ναυτία
- Φαγούρα στο δέρμα
- Εξάνθημα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Αναφυλαξία (σοβαρή αλλεργική αντίδραση)
- Ζάλη
- Υπνηλία
- Τρόμος (τρέμουλο)
- Αίσθημα καψίματος
- Κόκκινα μάτια
- Φαγούρα στα μάτια
- Πρήξιμο των βλεφάρων
- Γρήγορος καρδιακός παλμός
- Έξαψη
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Δέρμα και χείλη που γίνονται μπλε
- Εξάψεις
- Χλωμό δέρμα
- Βήχας
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Ερεθισμός του λαιμού
- Πόνος στο στόμα και στον λαιμό
- Διάρροια
- Έμετος
- Πρήξιμο των χειλιών
- Πρήξιμο της γλώσσας
- Πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
- Πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
- Δυσπεψία
- Κνίδωση
- Κοκκίνισμα των χεριών
- Κοκκίνισμα του δέρματος
- Κόκκινο εξάνθημα
- Υπερβολική εφίδρωση
- Εξάνθημα με φαγούρα
- Δερματική πλάκα
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πόνος στους μύες
- Πόνος στο χέρι ή στο πόδι
- Πόνος στο πλευρό
- Κόπωση
- Ρίγη
- Πυρετός
- Θωρακική δυσφορία
- Πόνος
- Ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- Πόνος στην περιοχή του σημείου έγχυσης
- Χαμηλό οξυγόνο στο αίμα
- Αδυναμία
- Πρήξιμο του προσώπου
- Αίσθηση ψυχρού ή θερμού

Όχι Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή των ματιών
- Μούδιασμα ή μυρμηκίαση
- Υγρά μάτια
- Πρόσθετοι καρδιακοί χτύποι
- Γρήγορη αναπνοή
- Πρήξιμο του λαιμού
- Αιμωδίες στο στόμα, τη γλώσσα ή τα χείλη
- Αίσθηση μυρμηγκιάσματος στο στόμα, τη γλώσσα ή τα χείλη
- Δυσκολία στην κατάποση
- Πρήξιμο του δέρματος
- Αποχρωματισμός του δέρματος
- Πόνος στο πρόσωπο
- Αυξημένη θερμοκρασία σώματος
- Διαρροή στους ιστούς πέριξ του σημείου έγχυσης

- Πόνος άρθρωσης στη θέση έγχυσης
- Εξάνθημα στην περιοχή του σημείου έγχυσης
- Αντίδραση στην περιοχή του σημείου έγχυσης
- Φαγούρα στην περιοχή του σημείου έγχυσης
- Εντοπισμένο οίδημα
- Πρήξιμο των χεριών και των ποδιών
- Μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα (συριγμός)
- Εξέταση αίματος για φλεγμονή
- Μειωμένη αίσθηση στην αφή, τον πόνο και τη θερμοκρασία
- Στοματική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένης της αίσθησης καψίματος στα χείλη)

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nexviadyme

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:
Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Ανασυσταθέν διάλυμα:
Μετά την ανασύσταση, συνιστάται η άμεση χρήση για αραιώση. Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για έως 24 ώρες στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Αραιωμένο διάλυμα:
Μετά την αραιώση, συνιστάται η άμεση χρήση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C και στη συνέχεια για 9 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nexviadyme

Η δραστική ουσία είναι η αβαλγλυκοσιδάση άλφα. Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 10 mg αβαλγλυκοσιδάσης άλφα ανά ml και μετά την αραιώση η συγκέντρωση ποικίλει από 0,5 mg/ml έως 4 mg/ml.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Ιστιδίνη
- Υδροχλωρική ιστιδίνη, μονοϋδρική
- Γλυκίνη
- Μαννιτόλη
- Πολυσορβικό 80

Εμφάνιση του Nexviadyme και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η αβαλγλυκοσιδάση άλφα είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο (100 mg/φιαλίδιο). Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 5, 10 ή 25 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η κόνις είναι λευκή έως ανοιχτή κίτρινη. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
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

Polska

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανασύσταση

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική κατά την ανασύσταση.

- Καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρέπει να ανασυσταθούν με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη συνιστώμενη δόση των 20 mg/kg ή 40 mg/kg.
 $\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)} = \text{δόση ασθενούς (σε mg)}$. Δόση ασθενούς (σε mg) δια 100 mg/φιαλίδιο = αριθμός φιαλιδίων προς ανασύσταση. Εάν ο αριθμός των φιαλιδίων περιλαμβάνει δεκαδικά ψηφία, στρογγυλοποιήστε τον στον αμέσως μεγαλύτερο ακέραιο αριθμό.
 Παράδειγμα: Σωματικό βάρος ασθενούς (16 kg) x δόση (20 mg/kg) = δόση ασθενούς (320 mg). 320 mg δια 100 mg/φιαλίδιο = 3,2 φιαλίδια, επομένως θα πρέπει να ανασυσταθούν 4 φιαλίδια.
 Παράδειγμα: Σωματικό βάρος ασθενούς (16 kg) x δόση (40 mg/kg) = δόση ασθενούς (640 mg). 640 mg δια 100 mg/φιαλίδιο = 6,4 φιαλίδια, επομένως θα πρέπει να ανασυσταθούν 7 φιαλίδια.

2. Αφαιρέστε από το ψυγείο τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την έγχυση και αφήστε τα στην άκρη για περίπου 30 λεπτά για να επανέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου γίνεται ενίοντας αργά 10,0 ml ύδατος για ενέσιμα (WFI) σε κάθε φιαλίδιο. Κάθε φιαλίδιο αποδίδει 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Αποφύγετε τη βίαιη ρίψη του WFI στην κόνι και αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Αυτό επιτυγχάνεται με βραδεία στάγδην προσθήκη του ύδατος για ενέσιμα στα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην λυοφιλοποιημένη κόνι. Γείρετε και κυλήστε απαλά κάθε φιαλίδιο. Μην αναστρέψετε, αναδεύετε ή ανακινείτε ζωηρά το φιαλίδιο.
4. Επιθεωρήστε αμέσως οπτικά τα ανασυσταθέντα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Εάν, μετά τον άμεσο έλεγχο, παρατηρηθούν σωματίδια ή το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, μην το χρησιμοποιήσετε. Αφήστε το διάλυμα να διαλυθεί.

Αραίωση

5. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται με υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% σε τελική συγκέντρωση 0,5 mg/ml έως 4 mg/ml. Βλ. Πίνακα 1 για το συνιστώμενο συνολικό όγκο έγχυσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
6. Αναρροφήστε αργά τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από κάθε φιαλίδιο (υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς).
7. Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα αργά και απευθείας μέσα στο διάλυμα γλυκόζης 5%. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού ή την ανάδευση του ασκού έγχυσης. Αποφύγετε την εισαγωγή αέρα στον ασκό έγχυσης.
8. Αναστρέψτε ή μαλάξτε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμείξετε το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
9. Για να αποφευχθεί η χορήγηση σωματιδίων που έχουν εισαχθεί ακούσια κατά τη διάρκεια της παρασκευής της δόσης IV συνιστάται η χρήση ενός εν σειρά φίλτρου 0,2 μm χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμησης για τη χορήγηση του Nexviadyme. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, πραγματοποιήστε έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5%.
10. Το Nexviadyme δεν πρέπει να εγχέεται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φάρμακα.

Πίνακας 1: Προβλεπόμενοι όγκοι ενδοφλέβιας έγχυσης για τη χορήγηση του Nexviadyme με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς στη δόση των 20 mg/kg και των 40 mg/kg

Εύρος σωματικού βάρους ασθενούς (kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml) για τα 20 mg/kg	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml) για τα 40 mg/kg
1,25 έως 5	50	50
5,1 έως 10	50	100
10,1 έως 20	100	200
20,1 έως 30	150	300
30,1 έως 35	200	400
35,1 έως 50	250	500
50,1 έως 60	300	600
60,1 έως 100	500	1000
100,1 έως 120	600	1200
120,1 έως 140	700	1400
140,1 έως 160	800	1600
160,1 έως 180	900	1800
180,1 έως 200	1000	2000

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Έγχυση κατ' οίκον

Το ενδεχόμενο έγχυσης του Nexviadyme κατ' οίκον μπορεί να εξεταστεί για τους ασθενείς που ανέχονται καλά τις εγχύσεις και δεν έχουν ιστορικό μέτριων ή σοβαρών IAR για μερικούς μήνες. Η απόφαση να πραγματοποιείται έγχυση κατ' οίκον σε έναν ασθενή πρέπει να λαμβάνεται μετά από αξιολόγηση και σύσταση από τον θεράποντα ιατρό. Οι υποκείμενες συννοσηρότητες του ασθενούς και η ικανότητα συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται η καταλληλότητα του ασθενούς για λήψη έγχυσης κατ' οίκον. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ο ασθενής δεν πρέπει να έχει οποιαδήποτε συνεχιζόμενη συνυπάρχουσα κατάσταση η οποία, κατά την άποψη του ιατρού, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί την έγχυση.
- Ο ασθενής θεωρείται ιατρικά σταθερός. Πριν από την έναρξη της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση.
- Ο ασθενής πρέπει να έχει λάβει εγχύσεις Nexviadyme υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Pompe για μερικούς μήνες σε νοσοκομείο ή σε άλλη κατάλληλη μονάδα εξωνοσοκομειακής φροντίδας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της έγχυσης κατ' οίκον είναι να έχει τεκμηριωθεί ένα μοτίβο καλά ανεκτών εγχύσεων χωρίς IAR, ή με μέτριες IAR που έχουν ελεγχθεί με προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.
- Ο ασθενής πρέπει να είναι πρόθυμος και ικανός να συμμορφωθεί με τις διαδικασίες της έγχυσης κατ' οίκον.
- Στον επαγγελματία υγείας πρέπει να εξασφαλιστούν και να είναι διαθέσιμα η υποδομή, οι πόροι και οι διαδικασίες της κατ' οίκον έγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να είναι διαθέσιμος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της έγχυσης κατ' οίκον, καθώς και για ένα ορισμένο διάστημα μετά την έγχυση, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς πριν από την έναρξη της έγχυσης κατ' οίκον.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης κατ' οίκον, η διαδικασία της έγχυσης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Οι επόμενες εγχύσεις ενδέχεται να χρειαστεί να πραγματοποιηθούν σε νοσοκομείο ή σε κατάλληλη μονάδα εξωνοσοκομειακής φροντίδας, έως ότου να μην εμφανίζονται αυτές οι

ανεπιθύμητες ενέργειες. Η δόση και ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να μεταβάλλονται χωρίς τη συμβουλή του αρμόδιου ιατρού.