

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nexviadyme 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg avalglukosidas alfa.

Efter rekonstitution innehåller varje injektionsflaska en extraherbar totalvolym på 10,0 ml vid en koncentration på 10 mg avalglukosidas alfa* per ml.

*Avalglukosidas alfa är ett humant surt α -glukosidas som produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik, som därefter konjugeras med cirka 7 hexamannosstrukturer (var och en innehåller två terminala mannos-6-fosfat (M6P)-delar) till oxiderade rester av sialinsyra på molekylen, vilket ökar bis-M6P-nivåerna.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till ljusgult frystorkat pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nexviadyme (avalglukosidas alfa) är indicerat för långvarig enzymersättningsterapi vid behandling av patienter med Pompes sjukdom (surt α -glukosidasbrist).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Nexviadyme bör övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom eller andra ärftliga metaboliska eller neuromuskulära sjukdomar.

Dosering

För att förhindra eller minska risken för allergiska reaktioner kan patienter premedicineras med antihistaminer, febernedsättande läkemedel och/eller kortikosteroider.

Den rekommenderade dosen avalglukosidas alfa är 20 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång varannan vecka.

Dosmodifiering för IOPD-patienter

Hos de IOPD-patienter som får dosen 20 mg/kg men inte blir bättre eller får otillräcklig effekt i hjärta, lungor och/eller i motorisk funktion, bör en dosökning till 40 mg/kg varannan vecka övervägas i avsaknad av säkerhetsproblem (t.ex. allvarlig överkänslighet, anafylaktiska reaktioner eller risk för vätskeöverbelastning).

Hos patienter som inte tolererar avalglukosidas alfa vid 40 mg/kg varannan vecka (t.ex. svår

överkänslighet, anafylaktiska reaktioner eller risk för vätskeöverbelastning) bör det övervägas att minska dosen till 20 mg/kg varannan vecka. (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för patienter > 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av avalglukosidas alfa hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Säkerheten och effekten av avalglukosidas alfa hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population (patienter 6 månader och yngre)

Säkerhet och effekt med avalglukosidas alfa hos barn i åldern 6 månader och yngre har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn 6 månader och yngre.

Administreringssätt

Nexviadyme injektionsflaskor är endast för engångsbruk och läkemedlet ska administreras via intravenös infusion.

Infusionen ska ges stegvis med hänsyn till patientens svar på behandlingen och allmäntillstånd. Det rekommenderas att infusionshastigheten startar på 1 mg/kg/timme och ökas gradvis var 30:e minut om det inte finns några tecken på infusionsrelaterade reaktioner (IAR), i enlighet med tabell 1. Vitala parametrar bör kontrolleras vid varje steg innan infusionshastigheten ökas.

Tabell 1 – Schema för infusionshastighet

Patient		Infusionshastighet (mg/kg/timme)					Ungefärlig durationstid (timmar)
		steg 1	steg 2	steg 3	steg 4	steg 5	
LOPD		1	3	5 ^a	7 ^a	Ej tillämbart	4 till 5
IOPD	4-steps-process	1	3	5	7	Ej tillämbart	7
	5-steps-process ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a För LOPD-patienter med en kroppsvikt på 1,25-5 kg kan en maximal infusionshastighet på 4,8 mg/kg/timme användas.

^b För IOPD-patienter med en kroppsvikt på 1,25-5 kg kan en maximal infusionshastighet på 9,6 mg/kg/timme användas.

I händelse av anafylaktisk reaktion, svår överkänslighetsreaktion eller svår IAR, ska administreringen av Nexviadyme omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling påbörjas. I händelse av lindriga till måttliga överkänslighetsreaktioner eller IAR kan infusionshastigheten sänkas eller tillfälligt stoppas och/eller lämplig medicinsk behandling initieras (se avsnitt 4.4).

Symtomen kan kvarstå trots att infusionen tillfälligt stoppats; därför bör den behandlande läkaren vänta i minst 30 minuter på att symtomen på reaktionerna ska avta innan beslut tas om att stoppa infusionen resten av dagen. Om symtomen avtar, ska infusionen återupptas under 30 minuter med hälften, eller lägre, av den hastighet vid vilken reaktionerna inträffade, följt av en ökning av

infusionshastigheten med 50 % under 15 till 30 minuter. Om symtomen inte återkommer, ska infusionshastigheten ökas till den hastighet vid vilken reaktionerna uppkom och överväg att fortsätta öka hastigheten stegvis tills den maximala hastigheten uppnås.

Infusion i hemmet

Infusion av Nexviadyme i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl och som inte tidigare har haft måttliga eller svåra IAR i några månader. Beslutet att en patient ska få infusion i hemmet bör fattas efter utvärdering och på rekommendation av behandlande läkare. En patients underliggande komorbiditet och förmåga att följa kraven för infusion i hemmet måste beaktas när patienten utvärderas för lämplighet att få infusion i hemmet. Följande kriterier bör övervägas:

- Patienten får inte ha något samtidigt pågående tillstånd som, enligt läkaren, kan påverka patientens förmåga att tolerera infusionen.
- Patienten anses vara medicinskt stabil. En omfattande utvärdering måste slutföras innan infusion i hemmet påbörjas.
- Patienten måste ha fått infusioner med Nexviadyme under övervakning av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom i några månader, antingen på ett sjukhus eller på en annan lämplig öppenvårdsenhet. Dokumentation över ett mönster av väl tolererade infusioner utan IAR, eller milda IAR som har kontrollerats med premedicinering, är en förutsättning för att infusion i hemmet ska kunna inledas.
- Patienten måste vara villig och kapabel till att följa proceduren för infusion i hemmet.
- Miljö för infusion i hemmet, resurser och procedurer, inklusive utbildning, måste vara etablerad och tillgänglig för vårdpersonalen. Sjukvårdspersonalen ska vara tillgänglig hela tiden vid infusion i hemmet och en viss tid efter infusionen, beroende på patientens tolerans innan infusion i hemmet påbörjas.

Om patienten upplever biverkningar vid infusion i hemmet ska infusionsprocessen omedelbart stoppas och lämplig medicinsk behandling påbörjas (se avsnitt 4.4). Efterföljande infusioner kan behöva ges på sjukhus eller på en lämplig öppenvårdsenhet tills ingen sådan biverkning kan märkas. Dosen och infusionshastigheten får inte ändras utan att den ansvariga läkaren har rådfrågats.

För instruktion avseende beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 samt när återinsättning av läkemedlet inte varit effektivt (se avsnitt 4.4 och 4.8)

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Nexviadyme (se avsnitt 4.8).

Lämpliga medicinska stödåtgärder, inklusive kardiopulmonell återupplivningsutrustning, särskilt för patienter med hjärthypertrofi och patienter med signifikant nedsatt andningsfunktion, bör finnas lättillgängliga när Nexviadyme administreras.

Om allvarlig överkänslighet eller anafylaxi uppstår ska infusionen med Nexviadyme avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling bör inledas. Riskerna och fördelarna med återadministrering av Nexviadyme efter anafylaxi eller svår överkänslighetsreaktion bör övervägas.

Vissa patienter har fått läkemedlet återinsatt med lägre infusionshastighet i en dos som är lägre än den rekommenderade dosen. Hos patienter med allvarlig överkänslighet kan desensibilisering för Nexviadyme övervägas. Om beslut fattas om att återinsätta läkemedlet ska yttersta försiktighet iakttas, tillsammans med att lämpliga återupplivningsåtgärder finns tillgängliga. När en patient tolererar infusionen kan dosen ökas för att nå den godkända dosen.

Om lindrig eller måttlig överkänslighetsreaktion inträffar kan infusionshastigheten sänkas eller tillfälligt stoppas.

Infusionsrelaterade reaktioner (IAR)

I kliniska studier rapporterades att IAR kunde inträffa när som helst under och/eller inom några timmar efter infusionen med Nexviadyme och risken var högre vid högre infusionshastigheter (se avsnitt 4.8).

Patienter med en akut underliggande sjukdom vid tidpunkten för infusionen med Nexviadyme verkar ha större risk för IAR. Patienter med avancerad Pompes sjukdom kan ha nedsatt hjärt- och andningsfunktion, vilket kan leda till en högre risk för allvarliga komplikationer från IAR för dem. Antihistaminer, febernedsättande medel och/eller kortikosteroider kan ges för att förhindra eller minska IAR. IAR kan dock fortfarande förekomma hos patienter som har premedicerats.

Om allvarliga IAR uppkommer bör omedelbart avbrytande av administreringen med Nexviadyme övervägas och lämplig medicinsk behandling bör inledas. Fördelarna och riskerna med att återinsätta Nexviadyme efter allvarliga IAR bör övervägas. Vissa patienter har återinsatts på behandlingen med lägre infusionshastigheter i en dos lägre än den rekommenderade dosen. När en patient tolererar infusionen kan dosen ökas för att nå rekommenderad dos. Om en lindrig eller måttlig IAR uppträder oavsett premedicinering kan en sänkning av infusionshastigheten eller tillfälligt stopp i infusionen lindra symtomen (se avsnitt 4.8).

Immunogenicitet

Behandlingsorsakade antikroppar riktade mot läkemedlet (ADA) rapporterades hos både behandlingsnaiva (95 %) och behandlingserfarna patienter (49 %) (se avsnitt 4.8).

IAR och överkänslighetsreaktioner kan förekomma oberoende av utvecklingen av ADA. Majoriteten av IAR och överkänslighetsreaktioner var lindriga eller måttliga och hanterades enligt klinisk praxis. I kliniska studier påverkade inte utvecklingen av ADA den kliniska effekten (se avsnitt 4.8).

ADA-test kan övervägas om patienter inte svarar på behandlingen. Immunologisk testning till följd av biverkning, inklusive IgG- och IgE-ADA, kan övervägas för patienter som har risk för allergisk reaktion eller tidigare haft en anafylaktisk reaktion mot alglukosidas alfa.

Kontakta din lokala Sanofi Genzyme-representant eller Sanofi Genzyme EU Medical Services (eumedicalservices@sanofi.com) för information om Sanofi Genzyme Speciality Test-tjänster.

Risk för akut andningssvikt

Försiktighet bör iakttas vid administrering av Nexviadyme till patienter som är känsliga för överbelastning i vätskevolym eller patienter med akut underliggande andningssjukdom eller nedsatt hjärt- och/eller andningsfunktion där vätskebegränsning är indicerat. Dessa patienter kan riskera allvarlig försämring av sin hjärt- eller andningsstatus under infusionen. Lämpligt medicinskt stöd och övervakningsåtgärder bör vara lättillgängliga under infusionen med Nexviadyme. Vissa patienter kan behöva observation under längre tid baserat på patientens individuella behov.

Hjärtarytmi och plötslig död under generell anestesi vid placering av central venkateter

Försiktighet bör iaktas vid generell anestesi för placering av en central venkateter eller för andra kirurgiska ingrepp hos IOPD-patienter med hjärthypertrofi.

Hjärtarytmi, inklusive ventrikelflimmer, ventrikulär takykardi och bradykardi, vilket resulterar i hjärtstillestånd eller dödsfall, eller som kräver hjärtåterupplivning eller defibrillering, har kopplats till generell anestesi hos IOPD-patienter med hjärthypertrofi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom avalglukosidas alfa är ett rekombinant humanprotein är det en osannolik substans för cytokrom P450-medierad läkemedelsinteraktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data om användning av Nexviadyme hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Indirekta effekter på foster från möss ansågs relaterade till ett anafylaktiskt svar på avalglukosidas alfa (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Inga slutsatser kan dras om Nexviadyme är säkert att använda under graviditet. Nexviadyme bör endast användas under graviditet om de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna, inklusive de för fostret.

Amning

Det finns inga tillgängliga data om Nexviadyme passerar över i bröstmjolk eller om det påverkar mjölkproduktionen eller det ammande barnet. Inga slutsatser kan dras om Nexviadyme är säkert för användning under amning. Nexviadyme ska endast användas under amning om de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna, inklusive de för det ammade barnet (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av Nexviadyme på fertilitet hos människa. Djurstudier på möss visade ingen försämring av fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nexviadyme har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom yrsel, hypotoni och somnolens har rapporterats som IAR kan det påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner under själva infusionsdagen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar rapporterade hos patienter som behandlades med Nexviadyme var frossa hos 1,4 % av patienterna och hos 0,7 % av patienterna var det huvudvärk, dyspné, andnöd, illamående, missfärgning av huden, obehag i bröstet, pyrexia, ökat blodtryck, förhöjd kroppstemperatur, ökad hjärtfrekvens och minskad syresättning i blodet. Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 43,5 % av patienterna, anafylaxi hos 1,4 % och IAR hos 26,1 % av patienterna. Totalt 2,9 % av patienterna som fick Nexviadyme i kliniska studier avbröt behandlingen permanent: 0,7 % av patienterna som var och en avbröt behandlingen på grund av följande biverkningar som ansågs vara relaterade till Nexviadyme: andningsbesvär, obehag i bröstet, yrsel, hosta, illamående, rodnad, okulär hyperemi och erytem.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (> 5 %) var klåda (9,4 %), utslag (8 %), huvudvärk (7,2 %), urtikaria (6,5 %), trötthet (6,5 %), illamående (5,8 %) och frossa (5,1 %).

Den poolade säkerhetsanalysen från 4 kliniska studier (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO och LTS13769/NEO-EXT) inkluderade totalt 138 patienter (118 vuxna och 20 barn) behandlade med Nexviadyme. Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med Nexviadyme från den poolade analysen av kliniska studier, listas i tabell 2.

Lista med biverkningar i tabellformat

Biverkningar (rapporterade hos minst 3 patienter) per organsystemklass, sammanställs i frekvenskategorierna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

På grund av den lilla patientpopulationen klassificeras en biverkning som rapporterats hos 2 patienter som vanlig. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som uppkommer hos patienter som behandlas med Nexviadyme från en poolad analys av kliniska studier (n = 138)

Organsystemklass	Frekvens	Läkemedelsbiverkning (föredragen termnivå)
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Konjunktivit
Immunsystemet	Mycket vanliga Vanliga	Överkänslighet Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel Tremor Parestesi Somnolens
Ögon	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanlig Mindre vanliga	Okulär hyperemi Konjunktival hyperemi Klåda i ögonen Ökat tårflöde
Hjärtat	Mindre vanlig Mindre vanliga	Takykardi Ventrikulära extraslag
Blodkärl	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Rodnad Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Hosta Dyspné Takypne Laryngealt ödem Andnöd Halsirritation
Magtarmkanalen	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Illamående Diarré Kräkning Svullna läppar Svullen tunga Buksmärta Oral hypoestesi Oral parestesi Dysfagi Dyspepsi

Hud och subkutan vävnad	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Klåda Utslag Urtikaria Erytem Palmarerytem Angioödem Hyperhidros Missfärgning av hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Muskelspasmer Myalgi Smärta i extremiteter
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Trötthet Frossa Obehag i bröstet Smärta Influensaliknande symtom Smärta vid infusionsstället Smärta i ansiktet Hypertermi Extravasation vid infusionsstället Ledsmärta vid infusionsstället Utslag vid infusionsstället Reaktion vid infusionsstället Urtikaria vid infusionsstället Lokalt ödem Perifer svullnad Pyrexia Asteni
Undersökningar	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga	Förhöjt blodtryck Minskad syresättning i blodet Förhöjd av kroppstemperatur Ökad hjärtfrekvens Onormala andningsljud Förhöjda nivåer av komplementfaktorer Förhöjda nivåer av immunkomplex

Tabell 2 inkluderar behandlingsrelaterade biverkningar som anses vara troligt biologiskt relaterade till avaglukosidas alfa baserat på produktresumén för alglukosidas alfa.

I en jämförande studie, EFC14028/COMET, behandlades 100 LOPD-patienter i åldern 16 till 78 år, naiva för enzymsättningsterapi, med antingen 20 mg/kg Nexviadyme (n = 51) eller 20 mg/kg alglukosidas alfa (n = 49). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 2 % av patienterna som behandlades med Nexviadyme och hos 6,1 % av dem som behandlades med alglukosidas alfa. Totalt 8,2 % patienter som fick alglukosidas alfa i studien avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar. Ingen av patienterna från Nexviadyme-gruppen avbröt behandlingen permanent. De vanligaste rapporterade biverkningarna (> 5 %) var huvudvärk, illamående, klåda, urtikaria och trötthet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet (inklusive anafylaxi)

I en poolad säkerhetsanalys upplevde 60/138 (43,5 %) patienter överkänslighetsreaktioner varav 6/138 (4,3 %) patienter fick allvarliga överkänslighetsreaktioner och 2/138 (1,4 %) patienter fick anafylaxi. Några av överkänslighetsreaktionerna var IgE-medierade. Symtom på anafylaxi inkluderade andningssvårigheter, tryck över bröstet, generell rodnad, hosta, yrsel, illamående, rodnad i handflatorna, svullen underläpp, lägre andningsljud, rodnad på fötterna, svullen tunga, kliande

handflator och fötter och minskad syremättnad. Symtom på allvarliga överkänslighetsreaktioner var andningssvikt, andningssvårigheter och utslag.

Infusionsrelaterade reaktioner (IAR)

I en poolad säkerhetsanalys rapporterades IAR hos cirka 42/138 (30,4 %) av patienterna som behandlades med avalglukosidas alfa i kliniska studier. Allvarliga IAR rapporterades hos 3/138 (2,2 %) av patienterna med symtom som obehag i bröstet, illamående och ökat blodtryck. IAR rapporterades hos fler än 1 patient inkluderade frossa, hosta, diarré, erytem, trötthet, huvudvärk, influensaliknande symtom, illamående, okulär hyperemi, smärta i extremiteterna, klåda, hudutslag, hudrodnad, takykardi, urtikaria, kräkningar, obehag i bröstet, yrsel, hyperhidros, svullna läppar, minskad syremättnad, smärta, palmar-erytem, svullen tunga och tremor. Majoriteten av IAR bedömdes vara lindriga till måttliga.

I den jämförande EFC14028/COMET-studien rapporterade färre LOPD-patienter i avalglukosidas-alfa-gruppen minst 1 IAR (13/51 [25,5 %]) jämfört med alglukosidas-alfa-gruppen (16/49 [32,7 %]). Allvarliga IAR rapporterades inte hos patienter i gruppen avalglukosidas alfa och rapporterades hos 2 patienter i gruppen alglukosidas alfa (yrsel, synstörning, hypotoni, dyspné, kallsvett och frossa). De vanligaste rapporterade biverkningarna, som uppkom under behandlingen (TEAE) (> 2 patienter) i avalglukosidas-alfa-gruppen var klåda (7,8 %) och urtikaria (5,9 %), och i alglukosidas-alfa-gruppen illamående (8,2 %), klåda (8,2 %) och rodnad (6,1 %). Majoriteten IAR som rapporterades hos 7 (13,7 %) patienter i gruppen med avalglukosidas alfa och hos 10 [20,4 %] patienter i gruppen med alglukosidas alfa var lindriga.

Immunogenicitet

Förekomsten av ADA-reaktion på avalglukosidas alfa hos Nexviadyme-behandlade patienter med Pompes sjukdom visas i tabell 3. Mediantiden till serokonversion var 8,3 veckor.

Hos behandlingsnaiva vuxna patienter observerades förekomsten av IAR hos både ADA-positiva och ADA-negativa patienter. Ökning i incidensen av IAR och överkänslighet observerades med högre nivåer (titrar) av IgG-ADA. Hos behandlingsnaiva patienter observerades en trend med ökad incidens av IAR med ökande nivåer ADA-titrar, med den högsta incidensen av IAR (61,5 %) rapporterades i det övre toppintervallet för ADA-titrar på $\geq 12\ 800$, jämfört med en incidens på 17,2 % hos patienter med medelhöga nivåer ADA-titrar på 1600 - 6400, en incidens på 7,1 % hos de med låga nivåer ADA-titrar på 100 - 800 samt en incidens på 33,3 % hos dem som var ADA-negativa. Vid genomgången enzymsättningsterapi (ERT) hos vuxna patienter, var förekomsten av IAR och överkänslighet högre hos patienter som utvecklade ADA jämfört med patienter som var ADA-negativa. En (1) behandlingsnaiv patient och 1 behandlingserfaren patient utvecklade anafylaxi. Förekomsten av IAR var liknande för pediatrika patienter med positiv och negativ ADA-status. Inga pediatrika patienter utvecklade anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

I den kliniska studien EFC14028/COMET rapporterade 2 patienter höga bestående antikroppstitrar (HSAT) mot Nexviadyme men detta var inte kopplat till minskad effekt. Korsreaktivitetsstudier på ADA visade att majoriteten patienter bildar antikroppar som är korsreaktiva mot alglukosidas alfa. Vid vecka 49 upptäcktes antikroppar specifika mot Nexviadyme hos 3 (5,9 %) patienter. ADA påverkade inte effektivitetsmått, medan begränsad inverkan på PK och PD observerades hos främst patienter med höga titrar (se avsnitt 5.2).

Tabell 3 - ADA-förekomst hos LOPD- och IOPD-patientpopulationer

	Nexviadyme		alglukosidas alfa
	Behandlingsnaiva patienter avalglukosidas alfa ADA ^a	Behandlingserfarna patienter ^b avalglukosidas alfa ADA	I den primära analysperioden - alglukosidas alfa ADA

	Vuxna 20 mg/kg varannan vecka (n=61) n (%)	Vuxna 20 mg/kg varannan vecka (n=55) n (%)	Pediatris ka patienter 20 mg/kg varannan vecka (n=6) n (%)	Pediatris ka patienter 40 mg/kg varannan vecka (n=10) n (%)	Vuxna 20 mg/kg varannan vecka (n=48) n (%)	Pediat- riska patienter 20 mg/kg varannan vecka till 40 mg/kg varje vecka (n=6) n (%)
ADA vid utgångsvärdet	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)	1 (10)	2 (4,2)	3 (50)
ADA på grund av läkemedelsbehandlingen	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,7)	5 (50)	46 (95,8)	3 (50)
Neutraliserande antikroppar						
Båda typer av neutraliserande antikroppar	13 (21,1)	2 (3,6)	0	0	EF ^c	EF ^c
Endast enzymhämmande effekt	4 (6,6)	8 (14,5)	0	0	4 (8,3)	2 (33,3)
Endast enzymupptags- hämning	10 (16,4)	8 (14,5)	0	0	19 (39,6)	0

^a Inkluderar en pediatrik patient

^b Patienter med erfarenhet av behandling med alglukosidas alfa före eller under klinisk studie på mellan 0,9-9,9 år för vuxna och 0,5-11,7 år för pediatrika patienter.

^c Ej fastställt

Pediatrik population

Biverkningar rapporterade från kliniska studier i den pediatrika populationen (19 pediatrika patienter med IOPD mellan 1 – 12 år (medelålder på 6,8 år) och en pediatrik patient på 16 år med LOPD) liknade dem som rapporterats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.*

4.9 Överdoser

Överdriven infusionshastighet med Nexviadyme kan leda till värmerodnad. I en klinisk studie fick pediatrika patienter doser upp till 40 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka och inga specifika tecken och symtom påvisades för de högre doserna. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: <ännu ej tilldelad>, ATC-kod: <ännu ej tilldelad>

Verkningsmekanism

Avalglukosidas alfa är ett rekombinant humant surt- α -glukosidas (rhGAA) som ger en exogen källa till GAA. Avalglukosidas alfa är en modifiering av alglukosidas alfa i vilken cirka 7 hexamannosstrukturer, där vardera innehåller 2 terminala mannos-6-fosfat (bis-M6P)-delar, är konjugerade till oxiderade sialinsyrarester på alglukosidas alfa. Avalglukosidas alfa har en 15-faldig ökning av mannos-6-fosfat (M6P)-delar jämfört med alglukosidas alfa. Bindning till M6P-receptorer på cellytan har visat sig ske via kolhydratgrupper på GAA-molekylen, varefter den upptas och transporteras till lysosomer, där den genomgår proteolytisk klyvning som resulterar i ökad enzymaktivitet för att bryta ner glykogen.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på patienter med LOPD

Studie 1, EFC14028/COMET, var en randomiserad, multinationell, dubbelblindad multicenterstudie som jämförde effekten och säkerheten av Nexviadyme och alglukosidas alfa hos 100 behandlingsnaiva LOPD-patienter i åldern 16 till 78 år vid behandlingsstart. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1, baserat på utgångsvärde för forcerad vitalkapacitet (FVC), kön, ålder och land, till dosen 20 mg/kg Nexviadyme eller alglukosidas alfa en gång varannan vecka i 12 månader (49 veckor). Studien inkluderade en öppen, långtids-uppföljningsfas på upp till 5 år för alla patienter, där patienter i alglukosidas alfa-gruppen byttes till behandling med Nexviadyme.

Det primära effektmåttet för studie 1 var förändringen i FVC % av förväntat värde från utgångsvärdet till 12 månader (vecka 49) vid upprätt position. Vid vecka 49 var den genomsnittliga LS-förändringen (SE) FVC % av förväntat värde för patienter som behandlades med Nexviadyme 2,89 % (0,88) respektive 0,46 % (0,93) med alglukosidas alfa. Den kliniskt signifikanta genomsnittliga LS-förändringen på 2,43 % (95 % KI: -0,13, 4,99) mellan Nexviadyme och alglukosidas alfa i FVC % av förväntat värde, överskred den fördefinierade non-inferiority-marginalen på -1,1 och uppnådde statistisk non-inferiority ($p = 0,0074$). Studien visade inte statistisk signifikans för superiority ($p = 0,0626$) och testningen av de sekundära effektmåtten utfördes utan justering för multiplicitet.

Resultaten för det primära effektmåttet beskrivs i tabell 4.

Tabell 4 Genomsnittlig LS-förändring från utgångsvärdet till vecka 49 i FVC % av förväntat värde i upprätt position

		Nexviadyme (n=51)	alglukosidas Alfa (n=49)
Forcerad vitalkapacitet % av förväntat värde i upprätt position			
Utgångsvärde före behandling	Medelvärde (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Vecka 13	Den genomsnittliga LS-förändringen (SE) jämfört med utgångsvärdet	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Vecka 25	Den genomsnittliga LS-förändringen (SE) jämfört med utgångsvärdet	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Vecka 37	Den genomsnittliga LS-förändringen (SE) jämfört med utgångsvärdet	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Vecka 49	Medelvärde (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Uppskattad förändring mellan utgångsvärde och vecka 49 (MMRM)	Den genomsnittliga LS-förändringen (SE) jämfört med utgångsvärdet	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Uppskattad skillnad mellan grupper från utgångsvärde till vecka 49 (MMRM)	LS medelvärde (95 % KI) p-värde ^b p-värde ^c	2,43 ^a (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: mixed model repeated measure.

^a Baserat på MMRM-modellen inkluderar modellen utgångsvärde för FVC % förväntat värde (som kontinuerlig), kön, ålder (i år vid utgångsvärdet), behandlingsgrupp, besök, interaktionsperiod mellan behandlingsgrupp och besök som fasta effekter.

^b Non-inferiority-marginal på -1,1 %

^c Superiority inte uppnådd

Det viktigaste sekundära effektmåttet för studie 1 var förändring i den totala distansen som patienten gick på 6 minuter (6-minuters gångtest, 6MWT) från utgångsvärdet till 12 månader (vecka 49). Vid vecka 49 var den genomsnittliga LS-förändringen från utgångsvärdet (SE) med 6-minuters gångtest för patienter som behandlades med Nexviadyme 32,21 m (9,93) respektive 2,19 m (10,40) för alglukosidas alfa. Den genomsnittliga LS-förändringen på 30,01 meter (95 % KI: 1,33, 58,69) visade numerisk förbättring med Nexviadyme jämfört med alglukosidas alfa. Resultaten för 6-minuters gångtest beskrivs i tabell 5. Ytterligare sekundära effektmått för studien var maximalt inandningstryck (MIP), maximalt utandningstryck (MEP), sammanfattning av poäng med handhållen dynamometri (HHD), snabbt motoriskt funktionstest (QMFT) totalpoäng och SF-12 (hälsorelaterad undersökning

om livskvalitet, både fysiska och mentala komponentpoäng). Resultaten för dessa effektmått anges i tabell 5.

Hos behandlingsnaiva LOPD-patienter i åldern 16 till 78 år var den genomsnittliga procentuella förändringen (SD) i urinhexostetrasackarider från utgångsvärdet för patienter som behandlades med Nexviadyme 20 mg/kg varannan vecka -53,90 % (24,03) och -10,8 % (32,33) för alglukosidas alfa 20 mg/kg varannan vecka vid vecka 49.

Tabell 5 - Genomsnittliga LS-förändringen från utgångsvärdet till vecka 49 för ytterligare sekundära effektmått

Effektmått	Nexviadyme Den genomsnittliga LS-förändringen (SE)	Alglukosidas Alfa Den genomsnittliga LS-förändringen (SE)	LS medelvärde (95 % KI)
6-minuter-gångtest (6MWT) distans (meter) ^{a, b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Maximalt inandningstryck (MIP) (% förväntat värde) ^c	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63, 10,44)
Maximalt utandningstryck (% förväntat värde) ^c	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70, 10,73)
Handhållen dynamometri (HHD) sammanlagda poäng	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Snabbt motoriskt funktionstest (QMFT) total poäng	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Hälsorelaterad undersökning om livskvalitet (SF-12)	PCS ^d poäng: 2,37 (0,99) MCS ^e poäng: 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 MMRM-modellen för 6MWT-avstånd justerat för, FVC % av förväntat utgångsvärde och utgångsvärde för 6MWT (avstånd promenerat i meter), ålder (i år, vid start), kön, behandlingsgrupp, besök och behandling-förbesök interaktion som fasta effekter.

^b Genomsnittlig LS-förändring (SE) från utgångsvärdet vid vecka 13, 25 och 37 var 18,02 (8,72), 27,26 (9,98) respektive 28,43 (9,06) i avalglukosidas alfa-gruppen, och 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) respektive 15,49 (9,48) i alglukosidas-gruppen.

^c Post-hoc-känslighetsanalys exklusive 4 patienter (2 i varje behandlingsgrupp) med suprafysiologiska MIP- och MEP-värden vid utgångsvärdet.

^d Fysisk komponentsammanfattning.

^e Mental komponentsammanfattning

I EFC14028/COMET-studien var effektdata tillgängliga för 24 patienter vid vecka 97, 17 patienter vid vecka 121 och 11 patienter vid vecka 145. Dessutom fortsatte 9 patienter som var randomiserade till alglukosidas alfa och som bytt behandling till avalglukosidas alfa efter vecka 49 sin behandling i upp till 2 år. FVC % förväntade värden förblev högre än utgångsvärdet under hela doseringen med avalglukosidas alfa upp till 97 veckor hos 24 patienter som hade nått denna tidpunkt. Effektdata i EFC14028/COMET-studien vid vecka 97 för patienter som bytte från alglukosidas alfa till avalglukosidas alfa vid vecka 49, visade numerisk förbättring avseende FVC-prognos och 6MWT. I samma studie förblev det observerade genomsnittliga avståndet vid 6-minuters gångtest förhöjt över utgångsvärdet under hela doseringen med avalglukosidas alfa upp till 145 veckor hos 10 patienter som hade nått denna tidpunkt.

I en öppen, okontrollerad studie på LOPD-patienter visade FVC % förväntat värde och 6-minuters gångtest att effekten upprätthölls i upp till 6 år under långtidsbehandling med avalglukosidas alfa 20 mg/kg varannan vecka.

Kliniska studier på patienter med IOPD

Studie 2, ACT14132/mini-COMET, var en flerstegs-, fas 2, öppen, multicenter, multinationell, kohortstudie på upprepad dosökning av Nexviadyme hos pediatrika IOPD-patienter (1-12 år) som antingen visade klinisk försämring eller suboptimalt kliniskt svar under behandling med alglukosidas alfa. Studien omfattade totalt 22 patienter; kohort 1 hade 6 patienter som visade klinisk försämring och fick 20 mg/kg varannan vecka i 25 veckor, kohort 2 hade 5 patienter som visade klinisk försämring och fick 40 mg/kg varannan vecka i 25 veckor, och kohort 3 hade 11 patienter som visade suboptimalt svar och fick antingen Nexviadyme på 40 mg/kg varannan vecka i 25 veckor (5 patienter) eller alglukosidas alfa vid den stabila dos som intogs före studien (varierade mellan 20 mg/kg varannan vecka och 40 mg/kg varje vecka) i 25 veckor (6 patienter).

Det primära effektmåttet för studie 2 var att utvärdera säkerheten och toleransen av administrering med Nexviadyme. Det sekundära effektmåttet var att bestämma effekten av Nexviadyme. Data visade stabilisering eller förbättring av effektivitetsresultat för klassificeringsmått för grovmotorisk funktion-88 (GMFM-88), snabbmotoriskt funktionstest (QMFT), Pompe pediatrik utvärdering av kartläggning för funktionsnedsättning (Pompe-PEDI), vänsterkammarmassa (LVM) Z-poäng, mätningar av ögonlockpositioner hos patienter som tidigare sjönk eller inte kontrollerats tillräckligt med alglukosidas alfa. Behandlingseffekten var mer uttalad med 40 mg/kg varannan vecka jämfört med 20 mg/kg varannan vecka. Två av sex patienter som behandlades med Nexviadyme 20 mg/kg varannan vecka (kohort 1) visade ytterligare klinisk försämring och fick dosökning från 20 till 40 mg/kg varannan vecka vid vecka 55 respektive 61. Alla patienter som fick 40 mg/kg varannan vecka behöll denna dos under hela studien utan ytterligare klinisk försämring.

Hos pediatrika IOPD-patienter (<18 år) som behandlades med Nexviadyme 40 mg/kg varannan vecka som visade antingen klinisk nedgång (kohort 2) eller suboptimalt kliniskt svar (kohort 3) under behandling med alglukosidas alfa, var medelvärdet procentuell (SD) förändring i urinhexostetrasackarider från utgångsvärdet -40,97 % (16,72) respektive -37,48 % (17,16) efter 6 månader. Hos patienter som tidigare försämrats och behandlades med Nexviadyme med 20 mg/kg varannan vecka var genomsnittlig procentuell förändring (SD) 0,34 % (42,09).

Långtidseffekterna av behandling med Nexviadyme utvärderades hos 10 patienter vid vecka 49, 8 patienter vid vecka 73 och 3 patienter vid vecka 97. Hos patienter med IOPD som tidigare försämrats med alglukosidas alfa upprätthölls effekten på specifika försämringsparametrar, inklusive motorik, hjärtmassa i vänster kammare och mätningar av ögonlockposition, i upp till 2 år.

Pediatrik population

Nitton pediatrika patienter i åldern 1 till 12 år med IOPD som tidigare behandlats med alglukosidas alfa har behandlats med Nexviadyme (se avsnitt 4.2 och 4.8) och två pediatrika patienter i åldern 9 och 16 år med LOPD behandlades med Nexviadyme.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Nexviadyme för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Pompes sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Pomperegistret

Läkare eller annan vårdpersonal ombeds registrera patienter som fått diagnosen Pompes sjukdom på www.PompeRegistry.com ("Pomperegistret"). Patientuppgifter kommer att samlas anonymt i detta register. Syftet med detta Pompe-register är att öka förståelsen av Pompes sjukdom och att följa patienter och deras svar på enzymersättningsterapi över tid, med det ultimata målet att förbättra det kliniska resultatet för dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Patienter med sen debut av Pompes sjukdom (LOPD)

Farmakokinetiken för avalglukosidas alfa utvärderades i en populationsanalys på 75 LOPD-patienter i åldern 16 till 78 år som fick 5 till 20 mg/kg avalglukosidas alfa varannan vecka.

Patienter med infantil debut av Pompes sjukdom (IOPD)

Farmakokinetiken för avalglukosidas alfa karakteriserades hos 16 patienter i åldern 1 till 12 år som behandlades med avalglukosidas alfa, varav 6 patienter behandlades med doseringen 20 mg/kg och 10 patienter behandlades med doseringen 40 mg/kg varannan vecka. Alla patienter hade genomgått behandling tidigare.

Absorption

Hos LOPD-patienter som fick intravenös infusion under 4 timmar med 20 mg/kg varannan vecka var genomsnitts- C_{max} och genomsnitts- $AUC_{(2\text{ veckor})}$ 273 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) respektive 1220 $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ (29 %).

Hos IOPD-patienter som fick intravenös infusion under 4 timmar med 20 mg/kg varannan vecka och intravenös infusion under 7 timmar med 40 mg/kg varannan vecka, varierade genomsnitts- C_{max} mellan 175 och 189 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 20 mg/kg och mellan 205 och 403 $\mu\text{g/ml}$ för dosen 40 mg/kg. Genomsnitts- $AUC_{(2\text{ veckor})}$ varierade mellan 805 och 923 $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ för dosen 20 mg/kg och mellan 1720 och 2630 $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ för dosen 40 mg/kg.

Distribution

Hos LOPD-patienter var förväntad distributionsvolymen för avalglukosidas alfa 3,4 liter utifrån den typiska populations-farmakokinetikmodellen.

Hos IOPD-patienter som behandlades med avalglukosidas alfa 20 mg/kg och 40 mg/kg varannan vecka, varierade medel-distributionsvolymen mellan 3,5 och 5,4 liter.

Eliminering

Hos LOPD-patienter var förväntat linjärt clearance 0,87 l/timme utifrån den typiska populations-farmakokinetikmodellen. Efter 20 mg/kg varannan vecka, var den genomsnittliga halveringstiden för eliminering i plasma 1,55 timmar.

Hos IOPD-patienter som behandlades med avalglukosidas alfa 20 mg/kg samt 40 mg/kg varannan vecka, varierade genomsnittligt plasma-clearance mellan 0,53 och 0,70 l/timme. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering i plasma varierade mellan 0,60 och 1,19 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för avalglukosidas alfa ökade på ett dosproportionerligt sätt mellan 5 och 20 mg/kg hos LOPD-patienter och mellan 20 och 40 mg/kg hos IOPD-patienter. Ingen ackumulering observerades med dosering varannan vecka.

Immunogenicitet

I studie 1, EFC14028/COMET, utvecklade 96,1 % (49 av 51 patienter) av de som fick Nexviadyme anti-läkemedels-antikroppar (ADA) på grund av behandlingen. Ingen tydlig trend avseende ADA-påverkan på farmakokinetiken observerades.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser hos LOPD-patienter visade att varken kroppsvikt, ålder eller kön hade avgörande betydelse på farmakokinetiken för avalglukosidas alfas.

Försämrad leverfunktion

Farmakokinetiken för avalglukosidas alfa har inte studerats hos patienter med försämrad leverfunktion.

Försämrad njurfunktion

Ingen formell studie avseende effekten av försämrad njurfunktion på avalglukosidas alfas farmakokinetik har utförts. Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser på 75 LOPD-patienter som fick 20 mg/kg, inkluderat 6 patienter med lätt försämrad njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet: 60 till 89 ml/min; vid utgångsvärdet), sågs ingen relevant effekt av försämrad njurfunktion efter exponering med avalglukosidas alfa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av upprepad dostoxicitet som inkluderade säkerhetsfarmakologiska effektmått.

Avalglukosidas alfa gav inte upphov till biverkningar i en kombinationsstudie på han- och honfertilitet på möss som fick upp till 50 mg/kg intravenöst varannan dag (9,4 gånger den humana steady-state AUC vid rekommenderad dos på 20 mg/kg varannan vecka för patienter med LOPD) (se avsnitt 4.6).

I en studie på embryofetal toxicitet hos möss gav administrering med avalglukosidas vid den högsta dosen på 50 mg/kg/dag (17 gånger den humana steady-state AUC vid rekommenderad dos på 20 mg/kg varannan vecka för patienter med LOPD). Denna dos orsakade även ökning av embryoförlust efter implantation och genomsnittligt antal sena resorptioner. Inga effekter sågs vid 20 mg/kg/dag (4,8 gånger den humana steady-state AUC vid rekommenderad dos på 20 mg/kg varannan vecka för patienter med LOPD). Avalglukosidas alfa passerar inte placentabarriären hos möss, vilket ger antagandet att embryofetal påverkan vid 50 mg/kg/dag kan kopplas till toxicitet från immunologiskt svar hos modern. Inga missbildningar eller variationer i utvecklingen observerades.

Inga biverkningar observerades i en embryofetal toxicitetsstudie på kaniner som fick avalglukosidas alfa upp till 100 mg/kg/dag intravenöst (91 gånger den humana steady-state AUC vid rekommenderad dos på 20 mg/kg varannan vecka för patienter med LOPD).

Inga biverkningar observerades i en pre- och postnatal utvecklings-toxicitetsstudie på möss efter att de fått avalglukosidas alfa en gång varannan dag. NOAEL var 50 mg/kg intravenöst varannan dag för reproduktion hos moderdjuren och för livskraft och tillväxt hos avkomman.

I juvenila möss, tolererades avalglukosidas alfa generellt bra efter administrering med doser upp till 100 mg/kg intravenöst varannan vecka under 9 veckor (~2 till 5 gånger den humana steady-state AUC vid rekommenderad dos på 40 mg/kg varannan vecka för patienter med IOPD). Den högsta dos som testats på juvenila djur räcker dock inte för att utesluta en potentiell risk för IOPD-patienter på 40 mg/kg baserat på exponeringsmarginal.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Glycin
Mannitol

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 4 år

Rekonstitution av läkemedlet

Efter rekonstitution har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet visats under 24 timmar vid 2°C -8°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska det rekonstituerade läkemedlet användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart för spädning, är användningstiden och lagringsförhållandena före spädning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C -8°C.

Utspätt läkemedel

Efter spädning har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet visats mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml under 24 timmar vid 2°C -8°C, följt av 9 timmar i rumstemperatur (upp till 25°C) för att användas för infusion. Använd aseptisk teknik.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är användningstiden och lagringsförhållandena användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C -8°C, följt av 9 timmar i rumstemperatur (upp till 25°C) för att användas för infusion.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaringsanvisningar efter rekonstitution och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska (av typ-1-glas) med en propp (elastomeriskt gummi), försegling (aluminium) och ett snäpplock.

Varje förpackning innehåller 1, 5, 10 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskorna är endast för engångsbruk.

Rekonstitution

Aseptisk teknik ska användas under rekonstitutionen.

1. Bestäm antalet injektionsflaskor som ska rekonstitueras baserat på patientens individuella vikt och den rekommenderade dosen på 20 mg/kg eller 40 mg/kg.

Patientens vikt (kg) × dos (mg/kg) = patientens dos (i mg). Patientens dos (i mg) dividerat med

100 mg/injektionsflaska = det antal injektionsflaskor som ska beredas. Om antalet injektionsflaskor inkluderar bråkdelar, ska avrundning ske uppåt till närmaste heltal.
Exempel: Patientens vikt (16 kg) \times dos (20 mg/kg) = patientens dos (320 mg). 320 mg dividerat med 100 mg/injektionsflaska = 3,2 injektionsflaskor; därför ska 4 injektionsflaskor rekonstitueras.

Exempel: Patientens vikt (16 kg) \times dos (40 mg/kg) = patientens dos (640 mg).

640 mg dividerat med 100 mg/injektionsflaska = 6,4 injektionsflaskor; därför ska 7 injektionsflaskor rekonstitueras.

2. Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs för infusionen från kylskåpet och lägg dem åt sidan under ca 30 minuter så att de uppnår rumstemperatur.
3. Varje injektionsflaska ska rekonstitueras genom att långsamt injicera 10,0 ml vatten för injektionsvätskor (WFI) i varje injektionsflaska. Varje injektionsflaska ger då 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Undvik att vattnet för injektionsvätskor rinner ner kraftfullt på pulvret och undvik skumbildning. Det görs genom att långsamt och droppvis tillsätta vattnet för injektionsvätskor ner mot insidan av injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret. Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt för att lösa upp det frystorkade pulvret. De får inte vändas, snurras eller omskakas.
4. Okulärbesiktning ska omedelbart göras av de rekonstituerade injektionsflaskorna avseende partiklar och missfärgning. Den rekonstituerade lösningen ska inte användas om det vid omedelbar okulärbesiktning syns partiklar eller om lösningen är missfärgad. Lösningen ska låtas lösas upp.

Spädning

5. Den rekonstituerade lösningen ska spädas i 5 % glukos i vatten till en slutkoncentration mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml. Se tabell 6 för rekommenderad total infusionsvolym baserad på patientvikt.
6. Volymen rekonstituerad lösning ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska (beräknat utifrån patientens vikt).
7. Den rekonstituerade lösningen ska tillsättas långsamt och direkt i den 5 % -glukoslösningen. Skumbildning eller omskakning av infusionspåsen ska undvikas. Undvik att luft ska komma in i infusionspåsen.
8. För att blanda lösningen i infusionspåsen, vänd eller massera infusionspåsen varsamt så innehållet blandas. Den ska inte skakas.
9. För att undvika administrering av partiklar som oavsiktligt bildats under beredningen av den intravenösa dosen rekommenderas att använda ett 0,2 μ m in-line-partikelfilter med låg proteinbindning för att administrera Nexviadyme.
Efter avslutad infusion ska infusionsslangen spolvas med 5 % glukos i vatten.
10. Nexviadyme ska inte infunderas i samma infusionsslang tillsammans med andra läkemedel.

Tabell 6 – Planerade intravenösa infusionsvolymerna för administrering av Nexviadyme utifrån patientens vikt vid doseringen 20 och 40 mg/kg.

Intervall för patientvikter (kg)	Total infusionsvolym för 20 mg/kg (ml)	Total infusionsvolym för 40 mg/kg (ml)
1,25 till 5	50	50
5,1 till 10	50	100
10,1 till 20	100	200
20,1 till 30	150	300
30,1 till 35	200	400
35,1 till 50	250	500
50,1 till 60	300	600
60,1 till 100	500	1000
100,1 till 120	600	1200
120,1 till 140	700	1400
140,1 till 160	800	1600
160,1 till 180	900	1800
180,1 till 200	1000	2000

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juni 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu><, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Genzyme Flanders bvba, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före marknadsföring av Nexviadyme i varje medlemsstat, måste Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella myndigheten om innehåll och format på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsväg, distributionsmetoder och varje annan aspekt av programmet. Utbildningsprogrammet syftar till att öka förståelsen om hantering av immunoövervakning och att stödja korrekt och säker administrering av läkemedlet i hemmiljö. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dela ut och administrera Nexviadyme i varje medlemsstat där Nexviadyme tillhandahålls får följande utbildningspaket som ska spridas till alla yrkesgrupper:

- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal för hantering av immunoövervakning och
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal för infusion i hemmet

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal för hantering av immunoövervakning ska innehålla följande huvudinformation:

- Rekommendationer för testning:
 - Insamling av serumprov vid utgångsvärdet före första infusionen rekommenderas starkt.
 - Immunoglobulin G (IgG) antikroppstitrar ska regelbundet monitoreras och testning för IgG antikroppar riktade mot läkemedlet (ADA) ska övervägas om patienten inte svarar på behandlingen.
 - Behandlade patienter kan testas för inhiberande antikroppar om de upplever en minskning i den kliniska nyttan trots fortsatt behandling med Nexviadyne.
 - Biverkningsdriven immunologisk testning, inklusive IgG och immunoglobulin E (IgE) ADA, ska övervägas för patienter med risk för allergisk reaktion eller som tidigare fått anafylaktiska reaktioner mot Myozyme (alglukosidas alfa).
 - Biverkningsdriven immunologisk testning ska också övervägas hos patienter som upplever måttliga/svåra eller återkommande infusionsrelaterade reaktioner (IAR) som tyder på överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner.
- Praktiska aspekter kring testningen av testningstjänsten och kontaktuppgifter
 - Beskrivning av testningstjänsten: tillgängliga tester, indikation för testning, typ av provtagning, testfrekvens, insamlingstid.
 - Procedur för testning: diagram som sammanfattar de viktigaste stegen för hälso- och sjukvårdspersonal som begär specialtestningstjänster.

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal för infusion i hemmet, som ska fungera som ett utbildningsdokument till hälso- och sjukvårdspersonal som ska genomföra infusion i hemmet, ska innehålla följande huvudinformation:

- Krav och organisation av infusion i hemmet inklusive utrustning, förbehandling och akuta behandlingar.
- Uppgifter om beredning och administrering av Nexviadyne, inklusive alla steg för beredning, rekonstitution, spädning och administrering.
- Medicinsk utvärdering av patienten innan man ger infusion i hemmet.
- Information om tecken och symtom kopplade till infusionsrelaterade reaktioner och rekommenderade åtgärder för hantering av biverkningarna när symtom uppstår.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Nexviadyme 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
avalglukosidas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg avalglukosidas alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Glycin
Mannitol
Polysorbat 80

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor
10 injektionsflaskor
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter rekonstitution och spädning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd omedelbart efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nexviadyne 100 mg pulver till koncentrat
avalglukosidas alfa
i.v. användning efter rekonstitution och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

Genzyme Europe B.V.-NL

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Nexviadyme 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning avalglukosidas alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nexviadyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nexviadyme
3. Hur du använder Nexviadyme
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nexviadyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nexviadyme är och vad det används för

Vad Nexviadyme är

Nexviadyme innehåller ett enzym som kallas avalglukosidas alfa – det är en kopia av det naturliga enzymet som kallas surt alfa-glukosidas (GAA) som saknas hos personer med Pompes sjukdom.

Vad Nexviadyme används för

Nexviadyme används för att behandla personer i alla åldrar som har Pompes sjukdom.

Personer med Pompes sjukdom har låga nivåer av enzymet surt alfa-glukosidas (GAA). Detta enzym hjälper till att kontrollera glykogennivåer (en typ av kolhydrat) i kroppen. Glykogenet förser kroppen med energi, men vid Pompes sjukdom kan höga glykogennivåer ansamlas i olika muskler och skada dem. Detta läkemedel ersätter det saknade enzymet så att kroppen kan minska ansamlingen av glykogen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nexviadyme

Använd inte Nexviadyme

Om du har haft livshotande allergiska (överkänslighets-) reaktioner mot avalglukosidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) och om dessa reaktioner uppkommit igen efter att medicineringsen avbrutits och sedan startat igen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Nexviadyme.

Tala omedelbart med din läkare om behandling med Nexviadyme orsakar:

- allergiska reaktioner, inklusive allergisk chock (en allvarlig allergisk reaktion) - se Eventuella biverkningar nedan för symtom
- infusionsrelaterade reaktion medan du får medicinen eller inom några timmar efteråt - se Eventuella biverkningar nedan för symtom

Tala även om för din läkare om dina ben svullnar eller om du känner dig allmänt svullen i kroppen. Din läkare kommer att avgöra om infusionen ska avbrytas och ge dig lämplig medicinsk behandling. Din läkare kommer också att avgöra om du kan fortsätta få avalglukosidas alfa.

Andra läkemedel och Nexviadyme

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det finns ingen information om användning av Nexviadyme hos gravida kvinnor. Du får inte erhålla Nexviadyme under graviditet såvida inte din läkare specifikt rekommenderar det. Du och din läkare ska besluta om du kan använda Nexviadyme om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Nexviadyme kan ha en liten effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Eftersom yrsel, lågt blodtryck och sömnhet kan uppstå som infusionsrelaterade reaktioner, kan de påverka förmågan att köra bil och använda maskiner under infusionsdagen.

3. Hur Nexviadyme ges

Du kommer att få Nexviadyme under uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom.

För att minska några biverkningar kan du få andra mediciner innan du får Nexviadyme. Sådana mediciner inkluderar ett antihistamin, en steroid och mediciner (t.ex. paracetamol) för att minska feber.

Dosen av Nexviadyme baseras på din vikt och du kommer få den varannan vecka.

- Den rekommenderade dosen av Nexviadyme är 20 mg/kg kroppsvikt.

Infusion i hemmet

Om det är säkert och smidigt kan din läkare bedöma att du får ta dina infusioner hemma. Om du får några biverkningar under en infusion med Nexviadyme kan den person som hjälper dig med infusionen hemma avbryta infusionen och starta lämplig medicinsk behandling.

Anvisning för rätt användning

Nexviadyme ges via dropp in i en ven (intravenös infusion). Det tillhandahålls till hälso- och sjukvårdspersonalen som ett pulver som ska blandas ut med sterilt vatten och spädas ytterligare med glukos innan det ges som en infusion.

Om du använt för stor mängd av Nexviadyme

Överdriven infusionshastighet med Nexviadyme kan resultera i värmerodnad.

Om du missar en dos av Nexviadyme

Om du har missat en infusion ska du kontakta läkare. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du slutar att använda Nexviadyme

Prata med din läkare om du vill sluta med behandlingen med Nexviadyme. Symtomen av din sjukdom kan förvärras om du avbryter behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Biverkningar uppkommer huvudsakligen när patienterna får infusion med Nexviadyme eller en kort tid därefter. Du måste omedelbart meddela din läkare om du får en infusionsrelaterad reaktion eller en allergisk reaktion. Din läkare kan ge dig läkemedel innan din infusion för att motverka dessa reaktioner.

Infusionsrelaterade reaktioner

De flesta infusionsrelaterade reaktioner är lindriga till måttliga. Symtom på infusionsrelaterad reaktion inkluderar obehag i bröstet, ökat blodtryck, ökad hjärtfrekvens, frossa, hosta, diarré, trötthet, huvudvärk, influensaliknande symtom, illamående, kräkningar, röda ögon, smärta i armar och ben, hudrodnad, kliande hud, utslag och nässelfeber.

Allergiska reaktioner

Symtom på allergiska reaktioner kan inkludera andningssvårigheter, tryck över bröstet, rodnad, hosta, yrsel, illamående, rodnad på handflator och fötter, klåda på handflator och fötter, svullna läppar och tunga, låg syresättning i blodet samt utslag.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Anafylaxi (allvarlig allergisk reaktion)
- Tremor (darrningar)
- Röda ögon
- Förhöjt blodtryck
- Huvudvärk
- Yrsel
- Hosta
- Andningssvårigheter
- Illamående
- Diarré
- Kräkningar
- Svullna läppar
- Svullen tunga
- Hudklåda
- Nässelutslag
- Utslag
- Handrodnad
- Hudrodnad
- Muskelryckningar
- Muskelvärk
- Trötthet
- Frossa
- Obehag över bröstet
- Smärta
- Influensaliknande symtom
- Låg syresättning i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Ögoninflammation
- Domningar eller stickningar
- Klåda i ögonen
- Vattniga ögon
- Snabba hjärtslag
- Extra hjärtslag
- Rodnad
- Lågt blodtryck

- Snabb andning
- Svullnad i halsen
- Halsirritation
- Magsmärta
- Svullen hud
- Svettningar
- Smärta i ansiktet
- Förhöjd kroppstemperatur
- Vänadsläckage på infusionsstället
- Ledsmärta på infusionsstället
- Rodnad på infusionsstället
- Klåda på infusionsstället
- Lokalt ödem
- Svullnad i armar och ben
- Feber
- Onormala andningsljud (väsande)
- Trötthetskänsla
- Smärta i armar eller ben
- Blek hud
- Blodprov avseende inflammation i kroppen
- Svaghet
- Matsmältningsstörningar
- Minskad känslighet för beröring, smärta och temperatur
- Domning i mun, lunga eller läppar
- Stickningar i mun, lunga eller läppar
- Sväljsvårigheter
- Flanksmärta (smärta som utgår från området mellan nedre revbenskanten och höftbenskammen)
- Känna sig frusen
- Obehag i munnen (inklusive brännande känsla i läpparna)
- Brännande känsla
- Smärta i övre delen av magen

De biverkningar som setts hos barn och ungdomar är liknande de som setts hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nexviadyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:
Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Rekonstituerad lösning:
Efter rekonstitution rekommenderas omedelbar användning för spädning. Den rekonstituerade lösningen kan förvaras upp till 24 timmar i kylskåp (2°C-8°C).

Utspädd lösning:

Efter spädning rekommenderas omedelbar användning. Den utspädda lösningen kan förvaras under 24 timmar vid 2°C till 8°C följt av 9 timmar i rumstemperatur (upp till 25°C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avalglukosidas alfa. En injektionsflaska innehåller 100 mg avalglukosidas alfa. Efter rekonstitution innehåller lösningen 10 mg avalglukosidas alfa per ml och efter spädning varierar koncentrationen mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är
 - Histidin
 - Histidinhydrokloridmonohydrat
 - Glycin
 - Mannitol
 - Polysorbat 80

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Avalglukosidas alfa är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska (100 mg/injektionsflaska). Varje förpackning innehåller 1, 5, 10 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pulvret är vitt till ljusgult. Efter rekonstitution är det en klar, färglös till ljusgul lösning. Den rekonstituerade lösningen måste spädas.

Innehavare av godkännande för försäljning

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

SwiXX Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. 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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Rekonstitution

Använd aseptisk teknik under rekonstitutionen.

1. Bestäm det antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras baserat på patientens individuella vikt och den rekommenderade dosen på 20 mg/kg eller 40 mg/kg.
Patientens vikt (kg) x dos (mg/kg) = patientens dos (i mg). Patientens dos (i mg) dividerat med 100 mg/injektionsflaska = det antal injektionsflaskor som ska beredas. Om antalet injektionsflaskor inkluderar bråkdelar, avrunda uppåt till närmaste heltal.
Exempel: Patientens vikt (16 kg) x dos (20 mg/kg) = patientens dos (320 mg). 320 mg dividerat med 100 mg/injektionsflaska = 3,2 injektionsflaskor; därför ska 4 injektionsflaskor rekonstitueras.
Exempel: Patientens vikt (16 kg) x dos (40 mg/kg) = patientens dos (640 mg). 640 mg dividerat med 100 mg/injektionsflaska = 6,4 injektionsflaskor; därför ska 7 injektionsflaskor rekonstitueras.
2. Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs för infusionen från kylskåpet och lägg dem åt sidan under ca 30 minuter så att de uppnår rumstemperatur.
3. Rekonstituera varje injektionsflaska genom att långsamt injicera 10,0 ml vatten för injektionsvätskor (WFI) i varje injektionsflaska. Varje injektionsflaska kan ge 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Undvik att vattnet för injektionsvätskor rinner ner kraftfullt på pulvret och undvik skumbildning. Det görs genom att långsamt och droppvis tillsätta vattnet för injektionsvätskor ner mot insidan av injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret. Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt. De får inte vändas, snurras eller omskakas.
4. Okulärbesikta omedelbart de beredda injektionsflaskorna avseende partiklar och missfärgning. De får inte användas om det vid omedelbar okulärbesiktning syns partiklar eller om lösningen är missfärgad. Låt lösningen upplösas.

Utspädning

5. Den rekonstituerade lösningen ska spädas i 5 % glukos i vatten till en slutkoncentration mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml. Se tabell 1 för rekommenderad total infusionsvolym baserad på patientvikt.
6. Dra långsamt upp volymen rekonstituerad lösning från varje injektionsflaska (beräknat utifrån patientens vikt).
7. Tillsätt den rekonstituerade lösningen långsamt och direkt i den 5 % -glukoslösningen. Undvik skumbildning eller omskakning av infusionspåsen. Undvik att luft kommer in i infusionspåsen.
8. Vänd eller massera infusionspåsen varsamt så innehållet blandas. Skaka inte.
9. För att undvika administrering av partiklar som oavsiktligt bildats under beredningen av den intravenösa dosen, rekommenderas att använda ett 0,2 µm in-line-partikelfilter med låg proteinbindning för att administrera Nexviadyne.
Efter avslutad infusion, spola genom infusionsslangen med 5 % glukos i vatten.
10. Nexviadyne får inte infunderas i samma infusions slang tillsammans med andra läkemedel.

Tabell 1: Planerade intravenösa infusionsvolymerna för administrering av Nexviadyne utifrån patientens vikt vid doseringen 20 och 40 mg/kg.

Intervall för patientvikter (kg)	Total infusionsvolym för 20 mg/kg (ml)	Total infusionsvolym för 40 mg/kg (ml)
1,25 till 5	50	50
5,1 till 10	50	100
10,1 till 20	100	200
20,1 till 30	150	300
30,1 till 35	200	400
35,1 till 50	250	500
50,1 till 60	300	600
60,1 till 100	500	1000
100,1 till 120	600	1200
120,1 till 140	700	1400
140,1 till 160	800	1600
160,1 till 180	900	1800
180,1 till 200	1000	2000

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Infusion i hemmet

Infusion av Nexviadyne i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl och som inte tidigare har haft måttliga eller svåra IAR i några månader. Beslutet att en patient ska få infusion i hemmet bör fattas efter utvärdering och på rekommendation av behandlande läkare. En patients underliggande samsjuklighet och förmåga att följa kraven för infusion i hemmet måste beaktas när patienten utvärderas för lämplighet att få infusion i hemmet. Följande kriterier bör övervägas:

- Patienten får inte ha något samtidigt pågående tillstånd som, enligt läkaren, kan påverka patientens förmåga att tolerera infusionen.
- Patienten anses vara medicinskt stabil. En omfattande utvärdering måste slutföras innan infusion i hemmet påbörjas.
- Patienten måste ha fått infusioner med Nexviadyne under övervakning av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom i några månader, antingen på ett sjukhus eller på en annan lämplig öppenvårdsenhet. Dokumentation över ett mönster av väl tolererade infusioner utan IAR, eller milda IAR som har kontrollerats med premedicinering, är en förutsättning för att infusion i hemmet ska kunna inledas.
- Patienten måste vara villig och kapabel till att följa proceduren för infusion i hemmet.
- Miljö för infusion i hemmet, resurser och procedurer, inklusive utbildning, måste vara etablerad och tillgänglig för vårdpersonalen. Sjukvårdspersonalen ska vara tillgänglig hela tiden vid infusion i hemmet och en viss tid efter infusionen, beroende på patientens tolerans innan infusion i hemmet påbörjas.

Om patienten upplever biverkningar vid infusion i hemmet ska infusionsprocessen omedelbart stoppas och lämplig medicinsk behandling påbörjas. Efterföljande infusioner kan behöva ges på sjukhus eller på en lämplig öppenvårdsenhet tills ingen sådan biverkning kan märkas. Dosen och infusionshastigheten får inte ändras utan att den ansvariga läkaren har rådfrågats.