

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Nexviadyme 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg avalglukozidaze alfa.

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži ukupan volumen koji se može izvući od 10,0 ml u koncentraciji od 10 mg avalglukozidaze alfa\* po mililitru.

\*Avalglukozidaza alfa je ljudska kisela  $\alpha$ -glukozidaza koja se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA, a zatim se konjugira s približno 7 heksamanoznih struktura (od kojih svaka sadrži dvije terminalne manoza-6-fosfat [M6P] skupine) na oksidirane ostatke sijalinske kiseline na molekuli, čime se povećavaju razine bis-M6P.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bijeli do blijedožuti liofilizirani prašak

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Nexviadyme (avalglukozidaza alfa) je indiciran za dugoročnu enzimsku nadomjesnu terapiju u liječenju bolesnika s Pompeovom bolešću (nedostatkom kisele  $\alpha$ -glukozidaze).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nexviadyme mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Pompeovom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim ili neuromuskularnim bolestima.

#### Doziranje

Bolesnici mogu primiti premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i/ili kortikosteroidima da bi se spriječile ili ublažile alergijske reakcije.

Preporučena doza avalglukozidaze alfa je 20 mg/kg tjelesne težine primijenjena jedanput svaka 2 tjedna.

#### *Prilagodba doze kod bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti*

U bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji ne postignu poboljšanje ili ostvare nedostatan odgovor u vidu srčane, dišne i/ili motoričke funkcije uz liječenje dozom od 20 mg/kg, treba razmotriti povećanje doze na 40 mg/kg svaki drugi tjedan ako ne postoje sigurnosni problemi (npr. teška preosjetljivost, anafilaktičke reakcije ili rizik od hipervolemije).

U bolesnika koji ne podnose avalglukozidazu alfa u dozi od 40 mg/kg svaki drugi tjedan (npr. u onih s teškom preosjetljivošću, anafilaktičkim reakcijama ili rizikom od hipervolemije) potrebno je razmotriti smanjenje doze na 20 mg/kg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od > 65 godina.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Sigurnost i djelotvornost avalglukozidaze alfa u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nisu se ocjenjivale te se ne može preporučiti poseban režim doziranja za te bolesnike.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Sigurnost i djelotvornost avalglukozidaze alfa u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu se ocjenjivale te se ne može preporučiti poseban režim doziranja za te bolesnike (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija (bolesnici u dobi od 6 mjeseci ili manje)*

Sigurnost i djelotvornost avalglukozidaze alfa u djece u dobi od 6 mjeseci ili manje još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka u bolesnika u dobi od 6 mjeseci ili manje.

### Način primjene

Bočice lijeka Nexviadyme namijenjene su samo za jednokratnu uporabu, a lijek se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Brzinu primjene infuzije treba postupno povećavati na temelju bolesnikova odgovora i osjećaja ugone. Preporučuje se započeti infuziju brzinom od 1 mg/kg/h te zatim, ako nema znakova reakcija povezanih s infuzijom, postupno povećavati brzinu infuzije svakih 30 minuta, u skladu s Tablicom 1. U svakom koraku prije povećanja brzine infuzije treba izmjeriti vitalne znakove.

**Tablica 1: Raspored prilagodbe brzine infuzije**

| Preporučena doza |                                  | Brzina infuzije (mg/kg/h) |          |                |                |                 | Približno trajanje (h) |
|------------------|----------------------------------|---------------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|------------------------|
|                  |                                  | 1. korak                  | 2. korak | 3. korak       | 4. korak       | 5. korak        |                        |
| 20 mg/kg         |                                  | 1                         | 3        | 5 <sup>a</sup> | 7 <sup>a</sup> | NP              | 4 – 5                  |
| 40 mg/kg         | Postupak u 4 koraka              | 1                         | 3        | 5              | 7              | NP              | 7                      |
|                  | Postupak u 5 koraka <sup>b</sup> | 1                         | 3        | 6              | 8              | 10 <sup>b</sup> | 5                      |

<sup>a</sup> Kod bolesnika s preporučenom dozom od 20 mg/kg i tjelesne težine od 1,25 kg do 5 kg može se primijeniti maksimalna brzina infuzije od 4,8 mg/kg/h.

<sup>b</sup> Kod bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti kod kojih nema poboljšanja preporučuje se povećanje doze na 40 mg/kg svaki drugi tjedan. Kod tjelesne težine od 1,25 kg do 5 kg može se primijeniti maksimalna brzina infuzije od 9,6 mg/kg/h.

U slučaju anafilaksije, teške reakcije preosjetljivosti ili teških reakcija povezanih s infuzijom treba odmah prekinuti primjenu lijeka Nexviadyme i uvesti odgovarajuće liječenje. U slučaju blagih do umjerenih reakcija preosjetljivosti ili reakcija povezanih s infuzijom moguće je smanjiti brzinu ili privremeno prekinuti infuziju i/ili uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4).

Simptomi se mogu održati unatoč privremenom prekidu infuzije; stoga nadležni liječnik treba pričekati najmanje 30 minuta da se simptomi reakcija povuku prije nego što donese odluku o prekidu infuzije za taj dan. Ako se simptomi povuku, treba nastaviti primjenjivati infuziju sljedećih 30 minuta brzinom koja je upola manja od one pri kojoj se reakcija dogodila ili još sporijom, a zatim povećati

brzinu infuzije za 50% tijekom 15 do 30 minuta. Ako se simptomi ne vrate, treba povećati brzinu infuzije na brzinu pri kojoj su se reakcije pojavile i razmotriti nastavak povećanja brzine korak po korak, dok se ne postigne maksimalna brzina.

#### *Primjena infuzije kod kuće*

Kod bolesnika koji dobro podnose infuzije i koji u posljednjih nekoliko mjeseci nisu imali umjerene ili teške reakcije povezane s infuzijom može se razmotriti primjena infuzije lijeka Nexviadyme kod kuće. Odluku o prebacivanju bolesnika na infuzije kod kuće treba donijeti nakon ocjene i prema preporuci nadležnog liječnika. Pri ocjeni bolesnikove pogodnosti za primanje infuzije kod kuće treba uzeti u obzir bolesnikove podležće popratne bolesti i sposobnost pridržavanja uvjeta za primjenu infuzije kod kuće. Potrebno je razmotriti sljedeće kriterije:

- Bolesnik ne smije imati istodobna medicinska stanja koja bi, prema mišljenju liječnika, mogla utjecati na bolesnikovu sposobnost podnošenja infuzije.
- Smatra se da je bolesnik medicinski stabilan. Prije uvođenja primjene infuzije kod kuće potrebno je provesti sveobuhvatnu ocjenu.
- Bolesnik je prethodno morao nekoliko mjeseci primati infuzije lijeka Nexviadyme pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Pompeove bolesti u bolnici ili drugim odgovarajućim ambulantnim uvjetima. Preduvjet za uvođenje infuzija kod kuće je dokumentiran obrazac dobrog podnošenja infuzija, bez reakcija povezanih s infuzijom ili uz blage reakcije povezane s infuzijom koje su se kontrolirale premedikacijom.
- Bolesnik mora biti voljan i sposoban pridržavati se postupaka za primjenu infuzije kod kuće.
- Neophodno je utvrditi infrastrukturu, resurse i procedure, uključujući obuku, za primjenu infuzije kod kuće te ti podaci moraju biti dostupni zdravstvenom radniku. Zdravstveni radnik treba u svakom trenutku biti dostupan tijekom primjene infuzije kod kuće, kao i tijekom određenog vremena nakon infuzije, ovisno o bolesnikovoj podnošljivosti lijeka prije početka primjene infuzija kod kuće.

Ako bolesnik razvije nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, treba odmah prekinuti infuziju i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4). Sljedeće će se infuzije možda morati primjenjivati u bolnici ili odgovarajućim ambulantnim uvjetima do prestanka pojave takvih nuspojava. Doza i brzina infuzije ne smiju se mijenjati bez savjetovanja s nadležnim liječnikom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Po život opasna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. kada je ponovno izlaganje lijeku bilo neuspješno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju)

U bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8).

Tijekom primjene lijeka Nexviadyme mora biti odmah dostupna odgovarajuća oprema za primjenu medicinskih potpornih mjera, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje, osobito za bolesnike s hipertrofijom srca te bolesnike sa značajno narušenom dišnom funkcijom.

U slučaju pojave teške preosjetljivosti ili anafilaksije treba odmah prekinuti primjenu lijeka Nexviadyme i uvesti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Nexviadyme nakon anafilaksije ili teške reakcije preosjetljivosti. Neki su bolesnici bili ponovno izloženi lijeku pri manjoj brzini infuzije i u nižoj dozi od preporučene. U bolesnika s teškom preosjetljivošću može se razmotriti postupak desenzibilizacije na Nexviadyme. Ako se donese odluka o ponovnoj primjeni lijeka, potreban je izniman oprez i dostupnost odgovarajućih mjera za oživljavanje. Kad bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećati do odobrene doze.

U slučaju blagih ili umjerenih reakcija preosjetljivosti moguće je smanjiti brzinu ili privremeno prekinuti infuziju.

#### Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene reakcije povezane s infuzijom, koje mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom infuzije i/ili unutar nekoliko sati nakon infuzije lijeka Nexviadyme, a bile su izgleđne pri višim brzinama infuzije (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je rizik od reakcija povezanih s infuzijom veći u bolesnika koji u vrijeme infuzije lijeka Nexviadyme imaju akutnu podležuću bolest. Bolesnici s uznapredovalom Pompeovom bolešću mogu imati narušenu srčanu i respiratornu funkciju, zbog čega mogu biti izloženi većem riziku od teških komplikacija prouzročenih reakcijama povezanim s infuzijom. Da bi se spriječile ili ublažile reakcije povezane s infuzijom, mogu se primijeniti antihistaminici, antipiretici i/ili kortikosteroidi. Međutim, te se reakcije i dalje mogu javiti u bolesnika nakon primjene premedikacije.

Ako se pojave teške reakcije povezane s infuzijom, treba razmotriti trenutačni prekid primjene lijeka Nexviadyme i započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti koristi i rizike ponovne primjene lijeka Nexviadyme nakon teških reakcija povezanih s infuzijom. Neki su bolesnici bili ponovno izloženi lijeku pri manjoj brzini infuzije i u nižoj dozi od preporučene. Kad bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećati do odobrene doze. Ako se bez obzira na premedikaciju pojave blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, simptomi se mogu ublažiti smanjenjem brzine ili privremenim prekidom infuzije (vidjeti dio 4.8).

#### Imunogenost

Protutijela na lijek koja su se javila tijekom liječenja prijavljena su i u prethodno neliječenih (95%) i u prethodno liječenih bolesnika (62%) (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti mogu se javiti neovisno o razvoju protutijela na lijek. Većina reakcija povezanih s infuzijom i reakcija preosjetljivosti bila je blage ili umjerene težine te su se mogle zbrinuti u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. U kliničkim ispitivanjima razvoj protutijela na lijek nije utjecao na kliničku djelotvornost (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju može se razmotriti testiranje na protutijela na lijek. U bolesnika s rizikom od alergijskih reakcija ili prethodnom anafilaktičkom reakcijom na alglukozidazu alfa može se razmotriti imunološko testiranje potaknuto štetnim događajima, uključujući testiranje na IgG i IgE protutijela na lijek.

Obratite se lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi ili odjelu za medicinske poslove tvrtke Sanofi u EU-u za informacije o uslugama testiranja Sanofi Speciality Care.

#### Rizik od akutnog kardio-respiratornog zatajenja

Potreban je oprez kad se Nexviadyme primjenjuje u bolesnika podložnih hipervolemiji ili onih s akutnom podležućom respiratornom bolešću ili narušenom srčanom i/ili respiratornom funkcijom kod kojih je indiciran ograničen unos tekućine. Ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od ozbiljnog pogoršanja srčanog ili respiratornog statusa tijekom primjene infuzije. Tijekom primjene infuzije lijeka Nexviadyme moraju biti odmah dostupne odgovarajuće medicinske potporne mjere i praćenje, a

kod nekih će bolesnika možda biti potrebno dulje razdoblje promatranja, koje se treba temeljiti na individualnim potrebama bolesnika.

#### Srčana aritmija i iznenadna smrt tijekom opće anestezije za uvođenje centralnog venskog katetera

Potreban je oprez kad se opća anestezija zbog postavljanja centralnog venskog katetera ili drugih kirurških zahvata primjenjuje u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti i hipertrofijom srca.

Primjena opće anestezije u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti i hipertrofijom srca bila je povezana sa srčanim aritmijama, uključujući ventrikularnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju i bradikardiju, koje su dovele do srčanog zastoja ili smrti ili su zahtijevale oživljavanje ili defibrilaciju srca.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da je avalglukozidaza alfa rekombinantni ljudski protein, nisu izgledne interakcije s drugim lijekovima u kojima posreduje citokrom P450.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Nexviadyme u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti. Smatralo se da su neizravni učinci na plod u miševa povezani s anafilaktičkim odgovorom na avalglukozidazu alfa (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ne mogu se donijeti zaključci o tome je li primjena lijeka Nexviadyme tijekom trudnoće sigurna ili ne. Nexviadyme se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist za majku nadmašuje moguće rizike, uključujući one za plod.

##### Dojenje

Nema dostupnih podataka o prisutnosti lijeka Nexviadyme u majčinom mlijeku, učincima lijeka Nexviadyme na proizvodnju mlijeka ni učincima na dojenče. Ne mogu se donijeti zaključci o tome je li primjena lijeka Nexviadyme tijekom dojenja sigurna ili ne. Nexviadyme se tijekom dojenja smije primjenjivati samo ako moguća korist za majku nadmašuje moguće rizike, uključujući one za dojenče (vidjeti dio 5.3).

##### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima lijeka Nexviadyme na plodnost ljudi. Ispitivanja na miševima nisu pokazala da lijek narušava plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nexviadyme može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su omaglica, hipotenzija i somnolencija prijavljene kao reakcije povezane s infuzijom, to može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima na dan primjene infuzije (vidjeti dio 4.8).

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme bile su respiratorni distress i zimica u 1,4% bolesnika te glavobolja, dispneja, hipoksija, edem jezika, mučnina, pruritus, urtikarija, promjena boje kože, nelagoda u prsištu, pireksija, povišen ili snižen krvni tlak, porast tjelesne temperature, ubrzani srčani ritam i smanjena zasićenost kisikom, svaka u 0,7% bolesnika. Reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 60,6% bolesnika, anafilaksija u 2,8% bolesnika, a reakcije povezane s

infuzijom u 39,4% bolesnika. Ukupno je 4,9% bolesnika koji su primali Nexviadyme u kliničkim ispitivanjima trajno prekinulo liječenje. Po 2,8% bolesnika prekinulo je liječenje zbog sljedećih događaja za koje se smatralo da su povezani s primjenom lijeka Nexviadyme: respiratorni distres, nelagoda u prsištu, omaglica, kašalj, mučnina, navale crvenila, očna hiperemija, urtikarija i eritem.

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka (> 5%) bile su pruritus (13,4%), mučnina (12%), glavobolja (10,6%), osip (10,6%), urtikarija (8,5%), zimica (7,7%), umor (7,7%) i eritem (5,6%).

Analiza objedinjenih podataka o sigurnosti iz 4 klinička ispitivanja (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO i LTS13769/NEO-EXT) obuhvatila je ukupno 142 bolesnika (118 odraslih i 24 pedijatrijska bolesnika (1 pedijatrijski bolesnik bio je izravno uključen za vrijeme otvorenog nastavka Ispitivanja 1)) liječena lijekom Nexviadyme. Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme u analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja navedene su u Tablici 2.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Zbog male populacije bolesnika, nuspojava prijavljena u 2 bolesnika klasificirana je kao česta. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2: Nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme u analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja (N=142)**

| Organski sustav                | Učestalost                                                    | Preporučeni pojam                                                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije        | manje često                                                   | konjunktivitis                                                                                |
| Poremećaji imunološkog sustava | vrlo često<br>često                                           | preosjetljivost<br>anafilaksija                                                               |
| Poremećaji živčanog sustava    | vrlo često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>manje često | glavobolja<br>omaglica<br>tremor<br>somnolencija<br>osjećaj žarenja<br>parestezija            |
| Poremećaji oka                 | često<br>često<br>često<br>često<br>manje često               | očna hiperemija<br>hiperemija konjunktive<br>očni pruritus<br>edem kapaka<br>pojačano suzenje |
| Srčani poremećaji              | često<br>manje često                                          | tahikardija<br>ventrikularne ekstrasistole                                                    |
| Krvožilni poremećaji           | često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često            | hipertenzija<br>navale crvenila<br>hipotenzija<br>cijanoza<br>navala vrućine<br>bljedilo      |

| <b>Organski sustav</b>                               | <b>Učestalost</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>Preporučeni pojam</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      | često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>manje često<br>manje često                                                                                                                                                 | kašalj<br>dispneja<br>respiratorni distres<br>nadraženosť grla<br>orofaringealna bol<br>tahipneja<br>edem grkljana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poremećaji probavnog sustava                         | vrlo često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>manje često<br>manje često<br>manje često                                                                                                  | mučnina<br>proljev<br>povraćanje<br>oticanje usana<br>oticanje jezika<br>bol u abdomenu<br>bol u gornjem dijelu abdomena<br>dispepsija<br>oralna hipoestezija<br>oralna parestezija<br>disfagija                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | vrlo često<br>vrlo često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>manje često<br>manje često                                                                                                   | pruritus<br>osip<br>urtikarija<br>eritem<br>eritem dlanova<br>hiperhidroza<br>eritematozni osip<br>osip sa svrbežom<br>kožni plak<br>angioedem<br>promjena boje kože                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | često<br>često<br>često<br>često                                                                                                                                                                                        | mišićni grčevi<br>mialgija<br>bol u ekstremitetu<br>bol u slabinama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često | umor<br>zimica<br>nelagoda u prsištu<br>bol<br>bolest nalik gripi<br>bol na mjestu infuzije<br>pireksija<br>astenija<br>edem lica<br>osjećaj hladnoće<br>osjećaj vrućine<br>tromost<br>bol u licu<br>hipertermija<br>ekstravazacija na mjestu infuzije<br>bol u zglobovima na mjestu infuzije<br>osip na mjestu infuzije<br>reakcija na mjestu infuzije<br>urtikarija na mjestu infuzije<br>lokalizirani edem<br>periferno oticanje |

| Organski sustav | Učestalost                                                                              | Preporučeni pojam                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pretrage        | često<br>često<br>često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br><br>manje često | povišen krvni tlak<br>smanjena zasićenost kisikom<br>porast tjelesne temperature<br>ubrzani srčani ritam<br>neuobičajeni zvukovi pri disanju<br>povišene vrijednosti faktora komplementa<br>povišene razine imunokompleksa |

Tablica 2 uključuje štetne događaje povezane s liječenjem za koje se smatra da bi mogli biti biološki povezani s avalglukozidazom alfa na temelju podataka iz sažetka opisa svojstava lijeka za alglukozidazu alfa.

U usporednom ispitivanju EFC14028/COMET, 100 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 16 do 78 godina koji prethodno nisu bili liječeni enzimskom nadomjesnom terapijom primalo je ili Nexviadyme u dozi od 20 mg/kg (n=51) ili alglukozidazu alfa u dozi od 20 mg/kg (n=49). Tijekom dvostruko slijepog aktivno kontroliranog razdoblja od 49 tjedana ozbiljne nuspojave prijavljene su u 2% bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme i 6,1% bolesnika liječenih alglukozidazom alfa. Ukupno je 8,2% bolesnika koji su u ispitivanju primali alglukozidazu alfa trajno prekinulo liječenje zbog nuspojava, dok nijedan bolesnik iz skupine liječene lijekom Nexviadyme nije trajno prekinuo liječenje. Najčešće prijavljene nuspojave lijeka (> 5%) u bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme bile su glavobolja, mučnina, pruritus, urtikarija i umor.

95 bolesnika koji su ušli u razdoblje otvorene faze nastavka ispitivanja EFC14028/COMET sastojalo se od 51 bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Nexviadyme i 44 bolesnika koji su prešli s alglukozidaze alfa na Nexviadyme.

Tijekom razdoblja otvorene faze nastavka ispitivanja, ozbiljne nuspojave prijavila su 3 (5,8%) bolesnika koji su nastavili s liječenjem lijekom Nexviadyme tijekom cijelog ispitivanja i 3 (6,8%) bolesnika koji su prešli na lijek Nexviadyme. Najčešće prijavljene nuspojave (>5%) u bolesnika koji su nastavili s liječenjem lijekom Nexviadyme tijekom ispitivanja bile su mučnina, zimica, eritem, svrbež i urtikarija. Najčešće prijavljene nuspojave (>5%) u bolesnika koji su prešli na Nexviadyme bile su svrbež, osip, glavobolja, mučnina, zimica, umor i urtikarija.

Dodatni pedijatrijski bolesnik izravno uključen u razdoblje otvorene faze nastavka ispitivanja nije prijavio nijednu nuspojavu ili reakciju povezanu s infuzijom.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Preosjetljivost (uključujući anafilaksiju)*

U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, reakcije preosjetljivosti javile su se u 86/142 (60,6%) bolesnika, uključujući 7/142 (4,9%) bolesnika koji su prijavili teške reakcije preosjetljivosti i 4/142 (2,8%) bolesnika u kojih je došlo do anafilaksije. U nekim reakcijama preosjetljivosti posredovao je IgE. Znakovi i simptomi anafilaksije uključivali su edem jezika, hipotenziju, hipoksiju, respiratorni distres, pritisak u prsištu, generalizirani edem, generalizirane navale crvenila, osjećaj vrućine, kašalj, omaglicu, dizartriju, stezanje u grlu, disfagiju, mučninu, crvenilo na dlanovima, oticanje donje usne, oslabljene zvukove disanja, crvenilo na stopalima, oticanje jezika, svrbež dlanova i stopala te smanjenu zasićenost kisikom. Simptomi teških reakcija preosjetljivosti uključivali su edem jezika, zatajenje disanja, respiratorni distres, generalizirani edem, eritem, urtikariju i osip.

##### *Reakcije povezane s infuzijom*

U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti, reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u približno 56/142 (39,4%) bolesnika liječena avalglukozidazom alfa u kliničkim ispitivanjima. Teške reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u 6/142 (4,2%) bolesnika i uključivale su simptome respiratornog distresa, hipoksije, nelagode u prsištu, generaliziranog edema, edema jezika, disfagije, mučnine, eritema, urtikarije i povišenog ili sniženog krvnog tlaka. Reakcije povezane s infuzijom prijavljene u više od jednog bolesnika uključivale su respiratorni distres, nelagodu u prsištu, dispneju, kašalj, smanjenu zasićenost kisikom, iritaciju grla, dispepsiju, mučninu, povraćanje, proljev, oticanje usana,

oticanje jezika, eritem, eritem dlanova, osip, eritematozni osip, svrbež, urtikariju, hiperhidrozu, kožni plak, očnu hiperemiju, edem kapaka, edem lica, povišen ili snižen krvni tlak, tahikardiju, glavobolju, omaglicu, tremor, osjećaj žarenja, bol (uključujući bol u ekstremitetima, bol u gornjem dijelu abdomena, orofaringealnu bol i bol u slabinama), somnolenciju, tromost, umor, pireksiju, bolest sličnu gripi, zimicu, crvenilo, osjećaj vrućine ili hladnoće, cijanozu i bljedilo. Većina reakcija povezanih s infuzijom ocijenjena je kao blaga do umjerena.

U usporednom ispitivanju EFC14028/COMET najmanje jednu reakciju povezanu s infuzijom prijavio je manji broj bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u skupini liječenoj avalglukozidazom alfa (13/51 [25,5%]) nego u skupini liječenoj alglukozidazom alfa (16/49 [32,7%]). Teške reakcije povezane s infuzijom nisu prijavljene u bolesnika liječenih avalglukozidazom alfa, a prijavljene su u 2 bolesnika u skupini liječenoj alglukozidazom alfa (omaglica, poremećaj vida, hipotenzija, dispneja, hladan znoj i zimica). Najčešće prijavljene reakcije povezane s infuzijom koje su se javljale tijekom liječenja (> 2 bolesnika) u skupini liječenoj avalglukozidazom alfa bile su pruritus (7,8%) i urtikarija (5,9%), a u skupini liječenoj alglukozidazom alfa mučnina (8,2%), pruritus (8,2%) i navale crvenila (6,1%). Većina reakcija povezanih s infuzijom, prijavljenih u 7 (13,7%) bolesnika u skupini liječenoj avalglukozidazom alfa i 10 (20,4%) bolesnika u skupini liječenoj alglukozidazom alfa, bila je blage težine.

Tijekom otvorene faze nastavka ispitivanja, reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u 12 (23,5%) bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Nexviadyme tijekom ispitivanja; reakcije povezane s infuzijom prijavljene u više od 1 bolesnika bile su mučnina, zimica, eritem, svrbež, pireksija, urtikarija, osip i očna hiperemija. Reakcije povezane s infuzijom prijavljene su u 22 (50%) bolesnika koji su prešli na Nexviadyme; reakcije povezane s infuzijom prijavljene u više od 1 bolesnika bile su svrbež, glavobolja, osip, mučnina, zimica, umor, urtikarija, respiratorni distres, osjećaj hladnoće, nelagoda u prsištu, eritem, eritematozni osip, pruritični osip, kožni plak, osjećaj žarenja, oticanje usana i oticanje jezika. Broj reakcija povezanih s infuzijom smanjio se tijekom vremena u obje skupine.

#### *Imunogenost*

Incidencija odgovora u vidu stvaranja protutijela na avalglukozidazu alfa u bolesnika s Pompeovom bolešću liječenih lijekom Nexviadyme prikazana je u Tablici 3. Medijan vremena do serokonverzije iznosio je 8,3 tjedna.

U prethodno neliječenih odraslih bolesnika opažene su reakcije povezane s infuzijom i u bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek i u onih negativnih na protutijela na lijek. Porast incidencije reakcija povezanih s infuzijom i preosjetljivosti opažen je kod viših titara IgG protutijela na lijek. U prethodno neliječenih bolesnika opažen je trend porasta incidencije reakcija povezanih s infuzijom kod viših titara protutijela na lijek, pri čemu je najveća incidencija reakcija povezanih s infuzijom (69,2%) prijavljena u bolesnika s visokim vršnim titrom protutijela na lijek od  $\geq 12\ 800$  u odnosu na incidenciju od 33,3% u bolesnika sa srednje visokim titrom protutijela na lijek od 1600 do 6400, incidenciju od 14,3% u onih s niskim titrom protutijela na lijek od 100 do 800 te na incidenciju od 33,3% u onih koji su bili negativni na protutijela na lijek. Među bolesnicima koji su prethodno primali enzimsku nadomjesnu terapiju incidencija reakcija povezanih s infuzijom i preosjetljivosti bila je viša u bolesnika u kojih je došlo do razvoja protutijela na lijek tijekom liječenja u odnosu na bolesnike negativne na protutijela na lijek. U jednog prethodno neliječnog i dva prethodno liječena bolesnika razvila se anafilaksija. Pojave reakcija povezanih s infuzijom bile su slične u pedijatrijskih bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek i onih negativnih na ta protutijela. Jedan prethodno liječen pedijatrijski bolesnik je razvio anafilaksiju (vidjeti dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju EFC14028/COMET, u 81 od 96 (84,4%) bolesnika razvila su se protutijela na lijek tijekom liječenja. U većine bolesnika razvio se titar protutijela na lijek u niskom do srednjem rasponu, a 7 bolesnika prijavilo je visok i postojan titar protutijela na Nexviadyme. Procjena križne reaktivnosti protutijela na lijek u 49. tjednu pokazala su stvaranje protutijela koja imaju križnu reaktivnost s alglukozidazom alfa i lijekom Nexviadyme u 3 (5,9%) bolesnika. U većine bolesnika protutijela na lijek nisu klinički značajno utjecala na djelotvornost, no kod bolesnika s visokim titrom

opaženi su varijabilni utjecaji na farmakokinetiku, farmakodinamiku i mjerila djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

**Tablica 3: Incidencija protutijela na lijek koja su se javila tijekom liječenja u populaciji bolesnika s kasnim i infantilnim oblikom Pompeove bolesti**

|                                                           | Nexviadyme                                                                       |                                        |                                                                               |                                                         |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                           | Prethodno neliječeni bolesnici Protutijela na avalglukozi-dazu alfa <sup>a</sup> |                                        | Prethodno liječeni bolesnici <sup>b</sup> Protutijela na avalglukozidazu alfa |                                                         |
|                                                           | Odrasli<br>20 mg/kg svaki drugi tjedan                                           | Odrasli<br>20 mg/kg svaki drugi tjedan | Pedijatrijska populacija<br>20 mg/kg svaki drugi tjedan                       | Pedijatrijska populacija<br>40 mg/kg svaki drugi tjedan |
|                                                           | (N=62) N (%)                                                                     | (N=58) N (%)                           | (N=6) N (%)                                                                   | (N=16) N (%)                                            |
| Protutijela na lijek na početku ispitivanja               | 2 (3,3)                                                                          | 43 (74,1)                              | 1 (16,7)                                                                      | 2 (12,5)                                                |
| Protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja | 59 (95,2)                                                                        | 36 (62,1)                              | 1 (16,6)                                                                      | 9 (56,3)                                                |
| Neutralizirajuća protutijela                              |                                                                                  |                                        |                                                                               |                                                         |
| Obje vrste neutralizirajućih protutijela                  | 14 (22,6)                                                                        | 5 (8,6)                                | 0                                                                             | 0                                                       |
| Samo inhibicija enzimske aktivnosti                       | 5 (8,1)                                                                          | 6 (10,3)                               | 0                                                                             | 0                                                       |
| Samo inhibicija unosa enzima                              | 12 (19,4)                                                                        | 15 (25,9)                              | 0                                                                             | 2 (12,5%)                                               |

<sup>a</sup> Uključuje dva pedijatrijska bolesnika.

<sup>b</sup> Prethodno liječeni bolesnici koji su primali alglukozidazu alfa prije ili tijekom kliničkog ispitivanja u trajanju od 0,9 do 9,9 godina za odrasle bolesnike i od 0,6 do 11,8 godina za pedijatrijske bolesnike.

<sup>c</sup> Nije utvrđeno.

#### Pedijatrijska populacija

Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji (19 pedijatrijskih bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 1 do 12 godina [srednja vrijednost dobi: 6,8 godina] i dva pedijatrijska bolesnika (9 i 16 godina) s kasnim oblikom Pompeove bolesti) bile su slične onima prijavljenima u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Prekomjerna brzina infuzije lijeka Nexviadyme može uzrokovati navale vrućine. U jednom su kliničkom ispitivanju pedijatrijski bolesnici primali doze do 40 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna, a nakon primjene viših doza nisu utvrđeni nikakvi specifični znakovi i simptomi. Za zbrinjavanje nuspojava vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam - enzimi, ATK oznaka: A16AB22.

#### Mehanizam djelovanja

Avalglukozidaza alfa je rekombinantna ljudska kisela  $\alpha$ -glukozidaza (rhGAA) koja pruža egzogeni izvor kisele  $\alpha$ -glukozidaze (GAA). Avalglukozidaza alfa je modificirani oblik alglukozidaze alfa, u kojem se približno 7 heksamanoznih struktura, od kojih svaka sadrži 2 terminalne manozu-6-fosfat (bis-M6P) skupine, konjugira na oksidirane ostatke sijalinske kiseline na alglukozidazi alfa. Avalglukozidaza alfa ima 15 puta više manozu-6-fosfat (M6P) skupina u odnosu na alglukozidazu alfa. Opaženo je da se vezivanje za M6P receptore na staničnoj površini odvija preko ugljikovodičnih skupina na molekuli GAA, nakon čega se ona internalizira i transportira u lizosome, gdje prolazi proteolitičko cijepanje koje dovodi do povećane enzimske aktivnosti s ciljem razgradnje glikogena.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Klinička ispitivanja u bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti*

Ispitivanje 1, pod nazivom EFC14028/COMET, bilo je multinacionalno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem se uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka Nexviadyme i alglukozidaze alfa u 100 prethodno neliječenih bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, koji su u trenutku uvođenja liječenja bili u dobi od 16 do 78 godina. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 na temelju forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) na početku ispitivanja, spola, dobi i države u skupine koje su primale 20 mg/kg lijeka Nexviadyme ili alglukozidaze alfa jedanput svaki drugi tjedan tijekom 12 mjeseci (49 tjedana).

Ispitivanje 1 uključivalo je razdoblje otvorene faze nastavka liječenja u kojem su svi bolesnici u skupini koja je primala alglukozidazu alfa prebačeni na Nexviadyme i nastavili liječenje do najmanje 145. tjedna. Ukupno je 95 bolesnika ušlo u razdoblje otvorene faze (51 iz skupine koja je primala Nexviadyme i 44 iz skupine koja je primala alglukozidazu alfa). Dodatni pedijatrijski bolesnik uključen je izravno u razdoblje nastavka liječenja lijekom Nexviadyme.

Primarna mjera ishoda Ispitivanja 1 bila je promjena % predviđene vrijednosti FVC-a u uspravnom položaju od početka ispitivanja do 12. mjeseca (49. tjedna). Srednja vrijednost promjene (standardna pogreška) predviđene postotne vrijednosti FVC-a izračunata metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) u 49. tjednu iznosila je 2,89% (0,88) za bolesnike liječene lijekom Nexviadyme odnosno 0,46% (0,93) za one liječene alglukozidazom alfa. Klinički značajna srednja vrijednost razlike (LS) od 2,43% (95% CI: -0,13; 4,99) u predviđenoj postotnoj vrijednosti FVC-a između skupine liječene lijekom Nexviadyme i one liječene alglukozidazom alfa premašila je unaprijed definiranu graničnu vrijednost neinferiornosti od -1,1 te je postigla statističku neinferiornost ( $p=0,0074$ ). Ispitivanje nije pokazalo statistički značajnu superiornost ( $p=0,0626$ ), a testiranje sekundarnih mjera ishoda provedeno je bez prilagodbe za višestrukost.

Rezultati za primarnu mjeru ishoda prikazani su u Tablici 4.

Za bolesnike koji su iz skupine liječene alglukozidazom alfa prebačeni na liječenje lijekom Nexviadyme nakon 49. tjedna, srednja vrijednost promjene predviđene postotne vrijednosti FVC-a izračunata metodom najmanjih kvadrata (LS) od 49. do 145. tjedna bila je 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32; 2,95). U skupini koja je bila liječena alglukozidazom alfa, stabilizacija predviđene postotne vrijednosti FVC-a održala se nakon prebacivanja na Nexviadyme na sličnim vrijednostima kao u skupini liječenoj lijekom Nexviadyme u 145. tjednu. Bolesnici prethodno liječeni lijekom Nexviadyme koji su nastavili liječenje lijekom Nexviadyme zadržali su poboljšanje predviđene postotne vrijednosti FVC-a u usporedbi s početnom vrijednošću.

**Tablica 4: Srednja vrijednost (LS) promjene % predviđene vrijednosti FVC-a u uspravnom položaju od početne vrijednosti do 49. tjedna**

|                                                                                            |                                                              | Nexviadyme (n=51)               | Alglukozidaza alfa (n=51) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Forsirani vitalni kapacitet % predviđene vrijednosti u uspravnom položaju</b>           |                                                              |                                 |                           |
| Početna vrijednost prije liječenja                                                         | Srednja vrijednost (SD)                                      | 62,55 (14,39)                   | 61,56 (12,40)             |
| 13. tjedan                                                                                 | Srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) | 3,05 (0,78)                     | 0,65 (0,81)               |
| 25. tjedan                                                                                 | Srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) | 3,21 (0,80)                     | 0,57 (0,84)               |
| 37. tjedan                                                                                 | Srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) | 2,21 (1,00)                     | 0,55 (1,05)               |
| 49. tjedan                                                                                 | Srednja vrijednost (SD)                                      | 65,49 (17,42)                   | 61,16 (13,49)             |
| Procijenjena promjena od početne vrijednosti do 49. tjedna (MMRM)                          | Srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) | 2,89 <sup>a</sup> (0,88)        | 0,46 <sup>a</sup> (0,93)  |
| Procijenjena razlika u promjeni od početne vrijednosti do 49. tjedna između skupina (MMRM) | Srednja vrijednost (LS) (95% CI)                             | 2,43 <sup>a</sup> (-0,13; 4,99) |                           |
|                                                                                            | p-vrijednost <sup>b</sup>                                    | 0,0074                          |                           |
|                                                                                            | p-vrijednost <sup>c</sup>                                    | 0,0626                          |                           |

MMRM (engl. *mixed model repeated measure*): miješani model s ponovljenim mjerenjima; SD (engl. *standard deviation*): standardno odstupanje; SE (engl. *standard error*): standardna pogreška.

<sup>a</sup> Na temelju MMRM-a, model uključuje početni % predviđene vrijednosti FVC-a (kao kontinuiranu varijablu), spol, dob (u godinama na početku ispitivanja), liječenu skupinu, posjet te interakciju između liječene skupine i posjeta kao fiksne učinke.

<sup>b</sup> Granična vrijednost za neinferiornost od -1,1%.

<sup>c</sup> Superiornost nije postignuta.

Ključna sekundarna mjera ishoda u Ispitivanju 1 bila je promjena ukupne prijedene udaljenosti tijekom 6 minuta hodanja (6MWT, engl. *6-minute walk test*) od početka ispitivanja do 12. mjeseca (49. tjedna). Srednja vrijednost promjene (LS) početnog rezultata 6MWT testa (SE) u 49. tjednu iznosila je 32,21 m (9,93) za bolesnike liječene lijekom Nexviadyme odnosno 2,19 m (10,40) za bolesnike liječene alglukozidazom alfa. Srednja vrijednost razlike (LS) od 30,01 m (95% CI: 1,33; 58,69) pokazala je brojčano poboljšanje uz Nexviadyme u odnosu na alglukozidazu alfa. Rezultati 6MWT testa prikazani su u Tablici 5.

Za bolesnike koji su iz skupine liječene alglukozidazom alfa prebačeni na liječenje lijekom Nexviadyme nakon 49. tjedna, srednja vrijednost promjene (LS) rezultata 6MWT (prijedena udaljenost u metrima) od 49. do 145. tjedna bila je -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2; 18,7. U 145. tjednu primijećena je stabilizacija rezultata 6MWT nakon prelaska sa skupine liječene alglukozidazom alfa na Nexviadyme. Sudionici u skupini liječenoj lijekom Nexviadyme održali su poboljšanje u usporedbi s početnom vrijednošću.

Dodatne sekundarne mjere ishoda u ispitivanju bile su maksimalan udisajni tlak (engl. *maximum inspiratory pressure*, MIP), maksimalan izdisajni tlak (engl. *maximum expiratory pressure*, MEP), ukupan rezultat testa ručnim dinamometrom (engl. *hand-held dynamometry*, HHD), ukupan rezultat brzog testa motoričke funkcije (engl. *quick motor function test*, QMFT) te rezultat upitnika SF-12 (upitnik o kvaliteti života vezanoj uz zdravlje, rezultati i za tjelesnu i za mentalnu komponentu). Rezultati za te mjere ishoda navedeni su u Tablici 5.

U prethodno neliječenih bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 16 do 78 godina, koji su započeli s liječenjem lijekom Nexviadyme u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan, srednja promjena postotne vrijednosti (SD) heksoza tetrasaharida u mokraći od početka ispitivanja do 49. tjedna iznosila je -53,90% (24,03), koja se održala u 145. tjednu na -53,35% (72,73) u bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Nexviadyme. U bolesnika koji su započeli liječenje alglukozidazom alfa u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan, srednja promjena postotne vrijednosti (SD) heksoza tetrasaharida u mokraći od početka ispitivanja do 49. tjedna iznosila je -10,8% (32,33), te se dodatno smanjila na -48,04% (41,97) u 145. tjednu nakon prelaska s liječenja alglukozidazom alfa na Nexviadyme.

**Tablica 5: Srednja promjena (LS) od početne vrijednosti do 49. tjedna za dodatne sekundarne mjere ishoda**

| Mjera ishoda                                                               | Nexviadyme<br>Srednja vrijednost promjene (LS) (SE)        | Alglukozidaza alfa<br>Srednja vrijednost promjene (LS) (SE) | Srednja vrijednost razlike (LS)<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Udaljenost prijeđena u 6-minutnom testu hoda (6MWT) (metri) <sup>a,b</sup> | 32,21 (9,93)                                               | 2,19 (10,40)                                                | 30,01 (1,33; 58,69)                         |
| Maksimalan udisajni tlak (% predviđene vrijednosti) <sup>c</sup>           | 8,71 (2,09)                                                | 4,33 (2,19)                                                 | 4,38 (-1,64; 10,39)                         |
| Maksimalan izdisajni tlak (% predviđene vrijednosti) <sup>c</sup>          | 10,97 (2,84)                                               | 8,35 (2,97)                                                 | 2,61 (-5,61; 10,83)                         |
| Ukupan rezultat testa ručnim dinamometrom (HHD)                            | 260,69 (46,07)                                             | 153,72 (48,54)                                              | 106,97 (-26,56; 240,5)                      |
| Ukupan rezultat brzog testa motoričke funkcije (QMFT)                      | 3,98 (0,63)                                                | 1,89 (0,69)                                                 | 2,08 (0,22; 3,95)                           |
| Upitnik o kvaliteti života vezanoj uz zdravlje (SF-12)                     | Rezultat za tjelesnu komponentu <sup>d</sup> : 2,37 (0,99) | 1,60 (1,07)                                                 | 0,77 (-2,13; 3,67)                          |
|                                                                            | Rezultat za mentalnu komponentu <sup>e</sup> : 2,88 (1,22) | 0,76 (1,32)                                                 | 2,12 (-1,46; 5,69)                          |

<sup>a</sup> MMRM za udaljenost prijeđenu u 6MWT testu prilagođava se za početni % predviđene vrijednosti FVC-a i početni rezultat 6MWT testa (prehodanu udaljenost u metrima), dob (u godinama na početku ispitivanja), spol, liječenu skupinu, posjet te interakciju liječenje x posjet kao fiksne učinke.

<sup>b</sup> Srednja vrijednost promjene (LS) od početne vrijednosti (SE) iznosila je 18,02 (8,79) u 13. tjednu, 27,26 (9,98) u 25. tjednu te 28,43 (9,06) u 37. tjednu u skupini liječenoj avalglukozidazom alfa, odnosno 15,11 (9,16) u 13. tjednu, 9,58 (10,41) u 25. tjednu te 15,49 (9,48) u 37. tjednu u skupini liječenoj alglukozidazom alfa.

<sup>c</sup> *Post-hoc* analiza osjetljivosti, koja ne uključuje 4 bolesnika (po 2 u svakoj liječenoj skupini) sa suprafiziološkim početnim vrijednostima MIP-a i MEP-a.

<sup>d</sup> Ukupan rezultat za tjelesnu komponentu.

<sup>e</sup> Ukupan rezultat za mentalnu komponentu.

U otvorenom, nekontroliranom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s kasnim oblikom Pompeove bolesti rezultati za % predviđene vrijednosti FVC-a i 6MWT pokazali su održan učinak tijekom dugoročnog liječenja avalglukozidazom alfa u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan u trajanju do 6 godina.

#### *Kliničko ispitivanje u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti*

Ispitivanje 2, po nazivom ACT14132/mini-COMET, bilo je višefazno, otvoreno, multicentrično, multinacionalno, kohortno ispitivanje faze 2, uz primjenu ponovljenih doza i povećavanje doza lijeka Nexviadyme u pedijatrijskih bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti (u dobi od 1 do 12 godina) koji su doživjeli kliničko pogoršanje ili su postigli suboptimalan klinički odgovor tijekom liječenja alglukozidazom alfa. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 22 bolesnika; 1. kohorta

uključivala je 6 bolesnika koji su doživjeli kliničko pogoršanje i primali dozu od 20 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom 25 tjedana, 2. kohorta uključivala je 5 bolesnika koji su doživjeli kliničko pogoršanje i primali dozu od 40 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom 25 tjedana, dok je 3. kohorta uključivala 11 bolesnika koji su postigli suboptimalan odgovor i koji su primali ili Nexviadyme u dozi od 40 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom 25 tjedana (5 bolesnika) ili alglukozidazu alfa u stabilnim dozama koje su primali prije uključivanja u ispitivanje (koje su se kretale u rasponu od 20 mg/kg svaki drugi tjedan do 40 mg/kg svaki tjedan) tijekom 25 tjedana (6 bolesnika).

Primarni cilj Ispitivanja 2 bio je ocijeniti sigurnost i podnošljivost primjene lijeka Nexviadyme. Sekundarni je cilj bio utvrditi djelotvornost lijeka Nexviadyme. Podaci su pokazali stabilizaciju ili poboljšanje ishoda za djelotvornost, u vidu rezultata testa za procjenu grubih motoričkih funkcija s 88 pitanja (engl. *gross motor function classification measure-88*, GMFM-88), brzog testa motoričke funkcije (QMFT), pedijatrijskog indeksa onesposobljenosti kod Pompeove bolesti (Pompe-PEDI), Z-vrijednosti mase lijeve klijetke te mjerenja položaja vjeđa u bolesnika u kojih je prethodno došlo do pogoršanja ili u kojih se nije mogla postići dovoljno dobra kontrola alglukozidazom alfa. Terapijski učinak bio je izraženiji kod primjene doze od 40 mg/kg svaki drugi tjedan u odnosu na dozu od 20 mg/kg svaki drugi tjedan. U 2 od 6 bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan (1. kohorta) zabilježeno je daljnje kliničko pogoršanje te im je doza povećana s 20 mg/kg na 40 mg/kg svaki drugi tjedan u 55. odnosno 61. tjednu. Svi bolesnici liječeni dozom od 40 mg/kg svaki drugi tjedan održali su tu dozu do kraja ispitivanja bez daljnjeg kliničkog pogoršanja.

Srednja vrijednost promjene početne postotne vrijednosti (SD) heksoza tetrasaharida u mokraći nakon 6 mjeseci ispitivanja iznosila je -40,97% (16,72) u pedijatrijskih bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti (< 18 godina) liječenih lijekom Nexviadyme u dozi od 40 mg/kg svaki drugi tjedan koji su doživjeli kliničko pogoršanje (2. kohorta), odnosno -37,48% (17,16) u onih koji su postigli suboptimalan klinički odgovor tijekom liječenja alglukozidazom alfa (3. kohorta). U bolesnika liječenih lijekom Nexviadyme u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan u kojih je prethodno došlo do pogoršanja srednja vrijednost postotne promjene (SD) iznosila je 0,34% (42,09).

Dugoročni učinci liječenja lijekom Nexviadyme ocijenjeni su u 10 bolesnika u 49. tjednu, 8 bolesnika u 73. tjednu te 3 bolesnika u 97. tjednu. U bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti u kojih je prethodno došlo do pogoršanja uz alglukozidazu alfa, djelotvornost na specifične parametre pogoršanja, uključujući motoričku funkciju, masu lijeve klijetke i mjerenja položaja vjeđa, održala se do 2 godine.

### Pedijatrijska populacija

Lijekom Nexviadyme liječeno je 19 pedijatrijskih bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 1 do 12 godina koji su prethodno liječeni alglukozidazom alfa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8) te 2 pedijatrijska bolesnika u dobi od 9 odnosno 16 godina s kasnim oblikom Pompeove bolesti.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Nexviadyme u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje Pompeove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Registar oboljelih od Pompeove bolesti

Pozivaju se zdravstveni radnici da prijave bolesnike kojima je dijagnosticirana Pompeova bolest putem poveznice [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.com). U tom će se registru anonimno prikupljati podaci o bolesniku. Ciljevi Registra oboljelih od Pompeove bolesti su unaprijediti znanje o Pompeovoj bolesti i pratiti bolesnike i njihov odgovor na enzimsku nadomjesnu terapiju tijekom vremena, a krajnji je cilj poboljšanje kliničkih ishoda za te bolesnike.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Bolesnici s kasnim oblikom Pompeove bolesti

Farmakokinetika avalglukozidaze alfa ocjenjivala se u populacijskoj analizi koja je obuhvatila 75 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 16 do 78 godina liječenih avalglukozidazom alfa u dozi od 5 mg/kg do 20 mg/kg svaki drugi tjedan.

### Bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti

Farmakokinetika avalglukozidaze alfa opisana je u 16 bolesnika u dobi od 1 do 12 godina liječenih avalglukozidazom alfa, što je uključivalo 6 bolesnika koji su primali dozu od 20 mg/kg i 10 bolesnika koji su primali dozu od 40 mg/kg svaki drugi tjedan. Svi su bolesnici bili prethodno liječeni.

### Apsorpcija

U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti srednja vrijednost  $C_{max}$  iznosila je 273  $\mu\text{g/ml}$  (24%), a srednja vrijednost  $AUC_{2 \text{ tjedna}}$  1220  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29%) kod primjene 4-satne intravenske infuzije u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan.

U bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti, kod primjene 4-satne intravenske infuzije u dozi od 20 mg/kg svaki drugi tjedan i 7-satne intravenske infuzije u dozi od 40 mg/kg svaki drugi tjedan srednja vrijednost  $C_{max}$  kretala se u rasponu od 175 do 189  $\mu\text{g/ml}$  uz dozu od 20 mg/kg, odnosno od 205 do 403  $\mu\text{g/ml}$  uz dozu od 40 mg/kg. Srednja vrijednost  $AUC_{2 \text{ tjedna}}$  kretala se u rasponu od 805 do 923  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  uz dozu od 20 mg/kg, odnosno od 1720 do 2630  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  uz dozu od 40 mg/kg.

### Distribucija

U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti tipični populacijski farmakokinetički model predvidio je da je volumen distribucije avalglukozidaze alfa u središnji odjeljak iznosio 3,4 l.

U bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječenih avalglukozidazom alfa u dozi od 20 mg/kg i 40 mg/kg svaki drugi tjedan srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kretala se u rasponu od 3,5 do 5,4 l.

### Eliminacija

U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti linearni klirens predviđen tipičnim populacijskim farmakokinetičkim modelom iznosio je 0,87 l/h. Nakon primjene doze od 20 mg/kg svaki drugi tjedan srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme iznosio je 1,55 h.

U bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječenih avalglukozidazom alfa u dozi od 20 mg/kg i 40 mg/kg svaki drugi tjedan srednja vrijednost plazmatskog klirensa kretala se u rasponu od 0,53 do 0,70 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme u rasponu od 0,60 do 1,19 h.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost avalglukozidazi alfa povećavala se proporcionalno dozi u doznom rasponu od 5 mg/kg do 20 mg/kg u bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, odnosno u doznom rasponu od 20 mg/kg do 40 mg/kg u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti. Nije opažena akumulacija nakon primjene svaki drugi tjedan.

### Imunogenost

U Ispitivanju 1, EFC14028/COMET, u 95,2% bolesnika (59 od 62) liječenih lijekom Nexviadyme razvila su se protutijela na lijek tijekom liječenja. S obzirom na varijabilnost u odgovoru stvaranja

protutijela na lijek, nije bilo jasnog trenda vršnog titra protutijela na lijek i utjecaja na farmakokinetiku u bolesnika u 49. tjednu.

### Posebne populacije

Populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti pokazale su da tjelesna težina, dob i spol nisu značajno utjecali na farmakokinetiku avalglukozidaze alfa.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Farmakokinetika avalglukozidaze alfa nije se ispitala u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije provedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku avalglukozidaze alfa. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih kod 75 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti liječenih dozom od 20 mg/kg, uključujući 6 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije: 60 – 89 ml/min na početku ispitivanja), nije opažen značajan utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na izloženost avalglukozidazi alfa.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koja su uključivala mjere ishoda za sigurnosnu farmakologiju.

U objedinjenom ispitivanju učinaka na plodnost mužjaka i ženki miševa avalglukozidaza alfa nije uzrokovala štetne učinke kad se primjenjivala u intravenskoj dozi do 50 mg/kg svaki drugi dan (kojom se postiže 9,4 puta veći AUC od onoga u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeno doziranje od 20 mg/kg svaka 2 tjedna za bolesnike s kasnim oblikom Pompeove bolesti) (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti na miševima primjena avalglukozidaze alfa u najvećoj dozi od 50 mg/kg na dan (kojom se postiže 17 puta veći AUC od onoga u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeno doziranje od 20 mg/kg svaka 2 tjedna za bolesnike s kasnim oblikom Pompeove bolesti) dovela je do povećanja gubitaka ploda nakon implantacije i srednje vrijednosti broja kasnih resorpcija ploda. Pri dozi od 20 mg/kg na dan (kojom se postiže 4,8 puta veći AUC od onoga u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeno doziranje od 20 mg/kg svaka 2 tjedna za bolesnike s kasnim oblikom Pompeove bolesti) nisu primijećeni nikakvi učinci. Avalglukozidaza alfa ne prolazi kroz placentu u miševa, što upućuje na to da su učinci na zametak i plod pri dozi od 50 mg/kg na dan povezani s toksičnošću za majku zbog imunosnog odgovora. Nisu opažene malformacije ni razvojne varijacije.

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti na kunićima koji su primali avalglukozidazu alfa u intravenskoj dozi do 100 mg/kg na dan (kojom se postiže 91 put veći AUC od onoga u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeno doziranje od 20 mg/kg svaka 2 tjedna za bolesnike s kasnim oblikom Pompeove bolesti) nisu opaženi štetni učinci.

U ispitivanju toksičnosti za prenatalni i postnatalni razvoj na miševima nisu zabilježeni štetni učinci nakon primjene avalglukozidaze alfa jedanput svaki drugi dan. Doza pri kojoj nisu zabilježeni štetni učinci (NOAEL) na reprodukciju ženki te na vijabilnost i rast mladunčadi iznosila je 50 mg/kg i.v. svaki drugi dan.

Juvenilni miševi načelno su dobro podnosili avalglukozidazu alfa nakon primjene lijeka tijekom 9 tjedana u intravenskim dozama do 100 mg/kg svaki drugi tjedan (kojima se postiže ~2 do 5 puta veći AUC od onoga u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeno doziranje od 40 mg/kg svaka 2 tjedna za bolesnike s infantilnim oblikom Pompeove bolesti). Međutim, najveća doza ispitivana na juvenilnim životinjama nije dovoljno visoka da bi se odbacio potencijalni rizik za bolesnike s infantilnim oblikom Pompeove bolesti kod primjene doze od 40 mg/kg na temelju granične vrijednosti izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
histidinklorid hidrat  
glicin  
manitol  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorene bočice: 4 godine

#### Rekonstituirani lijek

Dokazana je kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost rekonstituiranog lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek treba odmah primijeniti.

Ako se ne razrijedi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije razrjeđivanja odgovornost su korisnika i ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

#### Razrijeđeni lijek

Dokazana je kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni nakon razrjeđivanja do koncentracije između 0,5 mg/ml i 4 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te još 9 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) radi primjene infuzije. Potrebno je koristiti aseptične tehnike.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te još 9 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) radi primjene infuzije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

100 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma), zatvaračem (aluminij) i *flip-off* kapicom.

Jedno pakiranje sadrži 1, 5, 10 ili 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Bočice su namijenjene samo za jednokratnu uporabu.

## Rekonstitucija

Tijekom rekonstitucije potrebno je koristiti aseptičnu tehniku.

1. Potrebno je utvrditi broj bočica za rekonstituciju na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i preporučene doze od 20 mg/kg ili 40 mg/kg.  
Bolesnikova tjelesna težina (kg)  $\times$  doza (mg/kg) = doza za bolesnika (u mg). Doza za bolesnika (u mg) podijeljena sa 100 mg po bočici = broj bočica za rekonstituciju. Ako broj bočica prema izračunu uključuje decimalu, treba ga zaokružiti na sljedeći cijeli broj.  
Primjer: bolesnikova tjelesna težina (16 kg)  $\times$  doza (20 mg/kg) = doza za bolesnika (320 mg).  
 $320 \text{ mg} \div 100 \text{ mg po bočici} = 3,2$  bočice; dakle, treba rekonstituirati 4 bočice.  
Primjer: bolesnikova tjelesna težina (16 kg)  $\times$  doza (40 mg/kg) = doza za bolesnika (640 mg).  
 $640 \text{ mg} \div 100 \text{ mg po bočici} = 6,4$  bočice; dakle, treba rekonstituirati 7 bočica.
2. Broj bočica potrebnih za infuziju treba izvaditi iz hladnjaka i ostaviti otprilike 30 minuta da se ugriju na sobnu temperaturu.
3. Bočice treba rekonstituirati tako da se u svaku od njih polako ubrizga 10,0 ml vode za injekcije. Iz svake će se bočice dobiti 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Potrebno je izbjeći nagli udar vode za injekcije na prašak i pjenjenje. To se postiže polaganim kapanjem vode za injekcije niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak. Svaku bočicu treba nagnuti i nježno kotrljati da bi se liofilizirani prašak otopio. Bočica se ne smije preokretati, vrtjeti ni tresti.
4. Potrebno je odmah vizualno pregledati rekonstituirane bočice i provjeriti sadrže li vidljive čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako se neposrednim pregledom uoče čestice ili ako je otopina promijenila boju, rekonstituirani lijek ne smije se upotrijebiti. Treba dopustiti da se sadržaj bočice potpuno otopi.

## Razrjeđivanje

5. Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze u vodi do konačne koncentracije od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Vidjeti Tablicu 6 za preporučen ukupan volumen za infuziju na temelju tjelesne težine bolesnika.
6. Potrebno je polako izvući volumen rekonstituirane otopine (izračunat na temelju tjelesne težine bolesnika) iz svake bočice.
7. Rekonstituiranu otopinu treba polako i izravno dodati u 5%-tnu otopinu glukoze. Treba izbjegavati pjenjenje i mućkanje otopine u infuzijskoj vrećici. Treba izbjegavati uvođenje zraka u infuzijsku vrećicu.
8. Lagano preokrenite ili protrljajte infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu. Ne smijete je tresti.
9. Preporučuje se koristiti ugrađeni filter male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora 0,2  $\mu\text{m}$ ) za primjenu lijeka Nexviadyme da bi se izbjegla primjena nehotično uvedenih čestica tijekom pripreme intravenske doze. Nakon završetka infuzije potrebno je isprati intravensku liniju 5%-tnom otopinom glukoze u vodi.
10. Nexviadyme se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

**Tablica 6 - Predviđeni volumeni intravenskih infuzija za primjenu lijeka Nexviadyme prema tjelesnoj težini bolesnika u dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg**

| Raspon tjelesne težine<br>bolesnika<br>(kg) | Ukupan volumen za infuziju<br>doze od 20 mg/kg<br>(ml) | Ukupan volumen za infuziju<br>doze od 40 mg/kg<br>(ml) |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1,25 – 5                                    | 50                                                     | 50                                                     |
| 5,1 – 10                                    | 50                                                     | 100                                                    |
| 10,1 – 20                                   | 100                                                    | 200                                                    |
| 20,1 – 30                                   | 150                                                    | 300                                                    |
| 30,1 – 35                                   | 200                                                    | 400                                                    |
| 35,1 – 50                                   | 250                                                    | 500                                                    |
| 50,1 – 60                                   | 300                                                    | 600                                                    |
| 60,1 – 100                                  | 500                                                    | 1000                                                   |
| 100,1 – 120                                 | 600                                                    | 1200                                                   |
| 120,1 – 140                                 | 700                                                    | 1400                                                   |
| 140,1 – 160                                 | 800                                                    | 1600                                                   |
| 160,1 – 180                                 | 900                                                    | 1800                                                   |
| 180,1 – 200                                 | 1000                                                   | 2000                                                   |

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A.    PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I  
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE  
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B.    UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C.    OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D.    UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genzyme Flanders,  
Cipalstraat 8,  
2440 Geel, Belgija

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Nexviadyme na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa. Cilj je edukacijskog

programa podizanje svijesti o usluzi imunološkog nadzora te potpora ispravnoj i sigurnoj primjeni lijeka u kućnim uvjetima.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se Nexviadyme stavlja na tržište osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati Nexviadyme dobiju sljedeći paket edukacijskih materijala, koji će se distribuirati preko stručnih tijela:

- Vodič za uslugu imunološkog nadzora za zdravstvene radnike i
- Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike

Vodič za uslugu imunološkog nadzora za zdravstvene radnike uključivat će sljedeće ključne elemente:

- Preporuke za testiranje:
  - Snažno se potiče uzimanje početnog uzorka seruma prije prve infuzije.
  - Potrebno je redovito pratiti titar imunoglobulin G (IgG) protutijela, a ako bolesnik ne odgovara na terapiju, treba razmotriti testiranje na IgG protutijela na lijek.
  - U liječenih bolesnika može se provesti testiranje na inhibicijska protutijela ako dođe do smanjenja kliničke koristi unatoč nastavku liječenja lijekom Nexviadyme.
  - U bolesnika s rizikom od alergijske reakcije ili prethodnom anafilaktičkom reakcijom na lijek Myozyme (alglukozidaza alfa) treba se razmotriti imunološko testiranje potaknuto štetnim događajima, uključujući testiranje na IgG i IgE protutijela na lijek.
  - Imunološko testiranje potaknuto štetnim događajima treba razmotriti i u bolesnika kod kojih dođe do umjerenih/teških ili opetovanih reakcija povezanih s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije.
- Praktične informacije o usluzi testiranja i kontakti podaci:
  - Opis usluga testiranja: dostupni testovi, indikacija za testiranje, vrsta uzorka, učestalost testiranja, vrijeme prikupljanja uzorka.
  - Postupak testiranja: dijagram sa sažetim prikazom glavnih koraka za zdravstvene radnike koji traže usluge specijaliziranog testiranja

Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike, koji će služiti kao dokument za obuku zdravstvenih radnika koji će provoditi infuziju kod kuće, sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Uvjete i organizaciju primjene infuzije kod kuće, uključujući opremu, premedikaciju i hitno liječenje
- Pojednosti o pripremi i primjeni lijeka Nexviadyme, uključujući sve korake pripreme, rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene
- Medicinsku ocjenu bolesnika prije primjene infuzije kod kuće
- Informacije o znakovima i simptomima reakcija povezanih s infuzijom te preporučene mjere za zbrinjavanje nuspojava kad se pojave simptomi

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nexviadyme 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
avalglukozidaza alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg avalglukozidaze alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

histidin  
histidinklorid hidrat  
glicin  
manitol  
polisorbat 80

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica  
5 bočica  
10 bočica  
25 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA BOČICE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Nexviadyme 100 mg prašak za koncentrat  
avalglukozidaza alfa  
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

100 mg

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

Sanofi B.V.-NL

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Nexviadyme 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju avalglukozidaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nexviadyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Nexviadyme
3. Kako se Nexviadyme primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nexviadyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Nexviadyme i za što se koristi

##### Što je Nexviadyme

Nexviadyme sadrži enzim koji se zove avalglukozidaza alfa. To je kopija prirodnog enzima koji se naziva kiselna alfa-glukozidaza (GAA) i koji nedostaje bolesnicima s Pompeovom bolešću.

##### Za što se Nexviadyme koristi

Nexviadyme se koristi za liječenje osoba svih dobnih skupina koje imaju Pompeovu bolest.

Osobe s Pompeovom bolešću imaju niske razine enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA). Taj enzim pomaže u kontroli razina glikogena (vrste ugljikohidrata) u tijelu. Glikogen pruža tijelu energiju, no u osoba s Pompeovom bolešću visoke se razine glikogena nakupljaju u različitim mišićima i oštećuju ih. Ovaj lijek zamjenjuje enzim koji nedostaje kako bi se moglo smanjiti nakupljanje glikogena u tijelu.

#### 2. Što morate znati prije nego primite Nexviadyme

##### Nemojte primjenjivati Nexviadyme

Ako ste imali po život opasnu alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) na avalglukozidazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) i ako su se te reakcije ponovno pojavile nakon prekida i ponovnog početka primjene lijeka.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Nexviadyme.

Odmah se obratite liječniku ako liječenje lijekom Nexviadyme uzrokuje:

- alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (tešku alergijsku reakciju) - pogledajte dio „Moguće nuspojave“ u nastavku za informacije o simptomima
- reakcije povezane s infuzijom dok primete lijek ili unutar nekoliko sati nakon primjene - pogledajte dio „Moguće nuspojave“ u nastavku za informacije o simptomima

Isto tako, obavijestite svog liječnika ako dođe do oticanja nogu ili oticanja cijelog tijela. Vaš će liječnik odlučiti treba li prekinuti infuziju lijeka Nexviadyme te primijeniti odgovarajuće liječenje. Vaš će liječnik također odlučiti možete li i dalje primati avalu glukoze alfa.

### **Drugi lijekovi i Nexviadyme**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nema podataka o primjeni lijeka Nexviadyme u trudnoći. Ne smijete primati Nexviadyme tijekom trudnoće, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti možete li primati Nexviadyme ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nexviadyme može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da se kao reakcije povezane s infuzijom mogu javiti omaglica, nizak krvni tlak i pospanost, to može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima na dan primjene infuzije.

## **3. Kako se Nexviadyme primjenjuje**

Nexviadyme ćete primati pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju Pompeove bolesti.

Prije nego što primite Nexviadyme, možda ćete dobiti druge lijekove za ublažavanje nekih nuspojava. Takvi lijekovi uključuju antihistaminik, steroidni lijek i lijek (poput paracetamola) za snižavanje vrućice.

Doza lijeka Nexviadyme koju ćete primati temelji se na Vašoj tjelesnoj težini, a primat ćete je jedanput svaka 2 tjedna.

- Preporučena doza lijeka Nexviadyme iznosi 20 mg/kg tjelesne težine.

#### Primjena infuzije kod kuće

Vaš liječnik može razmotriti mogućnost da primete infuziju lijeka Nexviadyme kod kuće ako je to sigurno i praktično. Ako dobijete bilo koju nuspojavu tijekom primjene infuzije lijeka Nexviadyme, zdravstveni radnik koji Vam daje infuziju kod kuće može prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće liječenje.

#### Upute za pravilnu uporabu

Nexviadyme se primjenjuje kao drip u venu (intravenskom infuzijom). Lijek se isporučuje zdravstvenom radniku u obliku praška, koji se mora pomiješati sa sterilnom vodom i dodatno razrijediti s glukozom prije nego što se primijeni u obliku infuzije.

### **Ako primite više lijeka Nexviadyme nego što ste trebali**

Prekomjerna brzina infuzije lijeka Nexviadyme može dovesti do navala vrućine.

### **Ako ste propustili dozu lijeka Nexviadyme**

Ako ste propustili primiti infuziju, obratite se svom liječniku. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako prestanete primati lijek Nexviadyme**

Obratite se svom liječniku ako želite prekinuti liječenje lijekom Nexviadyme. Simptomi Vaše bolesti mogu se pogoršati ako prekinete liječenje.

#### 4.     **Moguće nuspojave**

Nuspojave se najčešće javljaju dok bolesnici primaju infuziju lijeka Nexviadyme ili neposredno nakon toga. Odmah morate obavijestiti svog liječnika ako dobijete reakciju povezanu s infuzijom ili alergijsku reakciju. Liječnik Vam može dati lijekove prije primjene infuzije da bi se spriječile takve reakcije.

##### Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom najčešće su blage ili umjerene težine. Simptomi reakcije povezane s infuzijom uključuju nelagodu u prsnoj koži, povišen krvni tlak, ubrzane otkucaje srca, zimicu, kašalj, proljev, umor, glavobolju, bol nalik gripi, mučninu, povraćanje, crvenilo oka, bol u rukama i nogama, crvenilo kože, svrbež kože, osip i koprivnjača.

##### Alergijske reakcije

Alergijske reakcije mogu uključivati simptome poput otežanog disanja, stezanja u prsnoj koži, navale crvenila, kašlja, omaglice, mučnine, crvenila na dlanovima i stopalima, svrbeža dlanova i stopala, oticanja donje usne i jezika, niske razine kisika u krvi te osipa.

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- preosjetljivost
- glavobolja
- mučnina
- svrbež kože
- osip

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- anafilaksija (teška alergijska reakcija)
- omaglica
- pospanost
- tremor (drhtanje)
- osjećaj žarenja
- crvenilo očiju
- svrbež očiju
- oticanje kapaka
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo
- povišen krvni tlak
- nizak krvni tlak
- plava boja kože i usana
- valovi vrućine
- blijeda koža
- kašalj
- otežano disanje
- nadraženost grla
- bol u ustima i grlu
- proljev
- povraćanje
- oticanje usana
- oticanje jezika
- bol u trbuhu
- bol u gornjem dijelu trbuha
- probavne tegobe
- koprivnjača
- crvenilo na šakama
- crvenilo kože

- crveni osip
- pretjerano znojenje
- osip sa svrbežom
- kožni plak
- mišićni grčevi
- bolovi u mišićima
- bol u ruci ili nozi
- bol u slabinama
- umor
- zimica
- vrućica
- nelagoda u prsnom košu
- bol
- bolest nalik gripi
- bol na mjestu infuzije
- niska razina kisika u krvi
- slabost
- oticanje lica
- osjećaj hladnoće ili vrućine

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala očiju
- utrnulost ili trnci
- suzne oči
- dodatni otkucaji srca
- ubrzano disanje
- oticanje grla
- utrnulost usta, jezika ili usana
- trnci u ustima, na jeziku ili usnama
- otežano gutanje
- oticanje kože
- promjena boje kože
- bol u licu
- povišena tjelesna temperatura
- istjecanje lijeka u tkivo na mjestu infuzije
- bol u zglobovima na mjestu infuzije
- osip na mjestu infuzije
- reakcija na mjestu infuzije
- svrbež na mjestu infuzije
- lokalizirana oteklina
- oticanje ruku i nogu
- neuobičajeni zvukovi pri disanju (piskanje pri disanju)
- nalazi krvnih pretraga koji upućuju na upalu
- smanjen osjet dodira, boli i topline
- nelagoda u ustima (uključujući osjećaj žarenja usana)

Nuspojave opažene u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Nexviadyme

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Pripremljena otopina:

Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti lijek. Rekonstituirana otopina može se čuvati tijekom do 24 sata ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Razrijeđena otopina:

Nakon razrjeđivanja preporučuje se odmah primijeniti lijek. Razrijeđena otopina može se čuvati tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C i zatim 9 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Nexviadyme sadrži

Djelatna tvar je avalglukozidaza alfa. Jedna bočica sadrži 100 mg avalglukozidaze alfa. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 10 mg avalglukozidaze alfa po mililitru, a nakon razrjeđivanja koncentracija se kreće u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Drugi sastojci su:

- histidin
- histidinklorid hidrat
- glicin
- manitol
- polisorbat 80

### Kako Nexviadyme izgleda i sadržaj pakiranja

Avalglukozidaza alfa je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici (100 mg po bočici). Jedno pakiranje sadrži 1, 5, 10 ili 25 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Prašak je bijele do blijedožute boje. Nakon rekonstitucije otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta. Rekonstituirana otopina mora se dalje razrjeđivati.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 s.r.o.

Tel: +420 233086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

**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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi 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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

-----

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

#### Rekonstitucija

Pri rekonstituciji lijeka upotrijebite aseptičnu tehniku.

1. Utvrdite broj bočica za rekonstituciju na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i preporučene doze od 20 mg/kg ili 40 mg/kg.  
Bolesnikova tjelesna težina (kg) x doza (mg/kg) = doza za bolesnika (u mg). Doza za bolesnika (u mg) podijeljena sa 100 mg po bočici = broj bočica za rekonstituciju. Ako broj bočica prema izračunu uključuje decimalu, zaokružite ga na sljedeći cijeli broj.  
Primjer: bolesnikova tjelesna težina (16 kg) x doza (20 mg/kg) = doza za bolesnika (320 mg).  
320 mg ÷ 100 mg po bočici = 3,2 bočice; dakle, treba rekonstituirati 4 bočice.  
Primjer: bolesnikova tjelesna težina (16 kg) x doza (40 mg/kg) = doza za bolesnika (640 mg).  
640 mg ÷ 100 mg po bočici = 6,4 bočice; dakle, treba rekonstituirati 7 bočica.
2. Broj bočica potrebnih za infuziju izvadite iz hladnjaka i ostavite otprilike 30 minuta da se ugriju na sobnu temperaturu.
3. Rekonstituirajte bočice tako da u svaku od njih polako ubrizgate 10,0 ml vode za injekcije. Iz svake ćete bočice dobiti 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Izbjegavajte nagli udar vode za injekcije na prašak i pjenjenje. To se postiže polaganim kapanjem vode za injekcije niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak. Svaku bočicu nagnite i nježno kotrljajte. Nemojte ih preokretati, vrtjeti ni tresti.
4. Odmah vizualno pregledajte rekonstituirane bočice i provjerite sadrže li vidljive čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako se neposrednim pregledom uoče čestice ili ako je otopina promijenila boju, rekonstituirani lijek ne smije se upotrijebiti. Dopustite da se sadržaj bočice potpuno otopi.

#### Razrjeđivanje

1. Rekonstituiranu otopinu treba razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze u vodi do konačne koncentracije od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Vidjeti Tablicu 1 za preporučeni ukupan volumen za infuziju na temelju tjelesne težine bolesnika.
2. Polako izvucite volumen rekonstituirane otopine (izračunat na temelju tjelesne težine bolesnika) iz svake bočice.
3. Rekonstituiranu otopinu polako i izravno dodajte u 5%-tnu otopinu glukoze. Izbjegavajte pjenjenje i mućkanje otopine u infuzijskoj vrećici. Izbjegavajte uvođenje zraka u infuzijsku vrećicu.
4. Lagano preokrenite ili protrljajte infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.

5. Preporučuje se koristiti ugrađeni filtar male sposobnosti vezanja proteina (veličine pora 0,2 µm) za primjenu lijeka Nexviadyme da bi se izbjegla primjena nehotično uvedenih čestica tijekom pripreme intravenske doze. Nakon završetka infuzije isperite intravensku liniju 5%-tnom otopinom glukoze u vodi.
6. Nemojte primjenjivati Nexviadyme s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

**Tablica 1: Predviđeni volumeni intravenskih infuzija za primjenu lijeka Nexviadyme prema tjelesnoj težini bolesnika u dozama od 20 mg/kg i 40 mg/kg**

| Raspon tjelesne težine bolesnika (kg) | Ukupan volumen za infuziju (ml) za dozu od 20 mg/kg | Ukupan volumen za infuziju (ml) za dozu od 40 mg/kg |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1,25 – 5                              | 50                                                  | 50                                                  |
| 5,1 – 10                              | 50                                                  | 100                                                 |
| 10,1 – 20                             | 100                                                 | 200                                                 |
| 20,1 – 30                             | 150                                                 | 300                                                 |
| 30,1 – 35                             | 200                                                 | 400                                                 |
| 35,1 – 50                             | 250                                                 | 500                                                 |
| 50,1 – 60                             | 300                                                 | 600                                                 |
| 60,1 – 100                            | 500                                                 | 1000                                                |
| 100,1 – 120                           | 600                                                 | 1200                                                |
| 120,1 – 140                           | 700                                                 | 1400                                                |
| 140,1 – 160                           | 800                                                 | 1600                                                |
| 160,1 – 180                           | 900                                                 | 1800                                                |
| 180,1 – 200                           | 1000                                                | 2000                                                |

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### Primjena infuzije kod kuće

Kod bolesnika koji dobro podnose infuzije i koji tijekom nekoliko mjeseci nisu imali umjerene ili teške reakcije povezane s infuzijom može se razmotriti primjena infuzije lijeka Nexviadyme kod kuće. Odluku o prebacivanju bolesnika na infuzije kod kuće treba donijeti nakon ocjene i prema preporuci nadležnog liječnika. Pri ocjeni bolesnikove pogodnosti za primanje infuzija kod kuće treba uzeti u obzir bolesnikove podležće popratne bolesti i sposobnost pridržavanja uvjeta za primjenu infuzije kod kuće. Potrebno je razmotriti sljedeće kriterije:

- Bolesnik ne smije imati istodobna medicinska stanja koja bi, prema mišljenju liječnika, mogla utjecati na bolesnikovu sposobnost podnošenja infuzije.
- Smatra se da je bolesnik medicinski stabilan. Prije uvođenja primjene infuzije kod kuće potrebno je provesti sveobuhvatnu ocjenu.
- Bolesnik je prethodno morao nekoliko mjeseci primati infuzije lijeka Nexviadyme pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Pompeove bolesti u bolnici ili drugim odgovarajućim ambulantnim uvjetima. Preduvjet za uvođenje infuzija kod kuće je dokumentiran obrazac dobrog podnošenja infuzija, bez reakcija povezanih s infuzijom ili uz blage reakcije povezane s infuzijom koje su se kontrolirale premedikacijom.
- Bolesnik mora biti voljan i sposoban pridržavati se postupaka za primjenu infuzije kod kuće.
- Neophodno je utvrditi infrastrukturu, resurse i procedure, uključujući obuku, za primjenu infuzije kod kuće te ti podaci moraju biti dostupni zdravstvenom radniku. Zdravstveni radnik treba u svakom trenutku biti dostupan tijekom primjene infuzije kod kuće, kao i tijekom određenog vremena nakon infuzije, ovisno o bolesnikovu podnošenju lijeka prije početka primjene infuzija kod kuće.

Ako bolesnik razvije nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, treba odmah prekinuti infuziju i uvesti odgovarajuće liječenje. Sljedeće će se infuzije možda morati primjenjivati u bolnici ili

odgovarajućim ambulantnim uvjetima do prestanka pojave takvih nuspojava. Doza i brzina infuzije ne smiju se mijenjati bez savjetovanja s nadležnim liječnikom.