

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nexviadyme 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg avalglucosidasa alfa.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 10,0 ml heildarmagn sem hægt er að draga upp, í styrkleikanum 10 mg avalglucosidasa alfa* í hverjum ml.

*Avalglucosidasi alfa er sýru α -glucosidasi manna framleiddur í eggjastokkafrumum úr kínahömstrum með raðbrigða DNA erfðatækni, sem síðan er tengdur með u.þ.b. 7 hexamannósa byggingum (hver með tvo endastæða mannósa-6-fosfat (M6P) hluta) við oxáðar síalsýruleifar á sameindinni og við það aukast gildi bis-M6P.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít eða fölgult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nexviadyme (avalglucosidasi alfa) er ætlað til langtíma ensímuppþótarmeðferðar hjá sjúklingum með Pompe sjúkdóm (sýru α -glucosidasaskortur).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Nexviadyme á að vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð sjúklinga með Pompe sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskipta- eða tauga- og vöðvasjúkdóma.

Skammtar

Sjúklingar geta fengið formeðferð með andhistamínum, hitalækkandi lyfjum og/eða barksterum til þess að koma í veg fyrir eða draga úr ofnæmisviðbrögðum.

Ráðlagður skammtur af avalglucosidasa alfa er 20 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti.

Breytingar á skömmtum hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku (infantile-onset Pompe disease, IOPD)

Hjá sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá frumbersku og framfarir eru engar eða svörun er ófullnægjandi við töku 20 mg/kg skammts með tilliti til hjarta, öndunarfæra og/eða hreyfifærni ætti að íhuga að auka skammtinn í 40 mg/kg aðra hverja viku ef ekki er sérstök hætt á aukaverkunum (t.d. veruleg ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmiskast eða hætt á ofvökvun).

Hjá sjúklingum sem þola ekki avalglucosidasa alfa 40 mg/kg aðra hverja viku (t.d. vegna verulegra ofnæmiviðbragða, bráðaofnæmiskasts eða vegna hættu á ofvökvun) á að íhuga að minnka skammtinn í 20 mg/kg aðra hverja viku. (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum >65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun avalglucosidasa alfa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið metin og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta hjá þessum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun avalglucosidasa alfa hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metin og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn (sjúklingar 6 mánaða og yngri)

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun avalglucosidasa alfa hjá börnum 6 mánaða og yngri. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum 6 mánaða og yngri.

Lyfjagjöf

Nexviadyme hettuglös eru aðeins einnota og lyfið á að gefa með innrennsli í bláæð.

Innrennslið á að gefa í þrepum í samræmi við svörum sjúklings og hugsanleg óþægindi.

Ráðlagður innrennslishraði í upphafi er 1 mg/kg/klst. sem er aukinn smám saman á 30 mínútna fresti ef ekkert bendir til innrennslistengdra viðbragða samkvæmt töflu 1. Mæla skal lífsmörk í hverju þrepi áður en innrennslishraðinn er aukinn.

Tafla 1 – Áætlun fyrir innrennslishraða

Ráðlagður skammtur		Innrennslishraði (mg/kg/klst.)					Áætluð lengd (klst.)
		þrep 1	þrep 2	þrep 3	þrep 4	þrep 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	Á ekki við	4 til 5
40 mg/kg	4-þrepa ferli	1	3	5	7	Á ekki við	7
	5-þrepa ferli ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan 20 mg/kg skammt og sem vega 1,25-5 kg er hámarksinnrennslishraði 4,8 mg/kg/klst.

^b Hjá sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá frumbersku (IOPD) og engar framfarir eiga sér stað er ráðlagt að auka skammtinn í 40 mg/kg aðra hverja viku. Hjá sjúklingum sem vega 1,25-5 kg er hámarksinnrennslishraði 9,6 mg/kg/klst.

Við bráðaofnæmiskast eða ef til verulegra ofnæmisviðbragða eða innrennslistengdra viðbragða kemur, á tafarlaust að hætta gjöf Nexviadyme og hefja viðeigandi meðferð. Við væg eða meðalmikil ofnæmisviðbrögð eða innrennslistengd viðbrögð má hægja á innrennsli eða stöðva það tímabundið og/eða hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Einkenni geta haldið áfram þrátt fyrir að innrennsli sé stöðvað tímabundið, þess vegna á lækurinn sem sér um meðferðina að bíða í a.m.k. 30 mínútur eftir að einkennin gangi til baka áður en ákvörðun um að hætta innrennsli það sem eftir er dags er tekin. Ef einkennin hjaðna á að hefja innrennsli á ný í 30 mínútur með helmingi minni eða enn minni innrennslishraða en þegar viðbrögðin komu fram og eftir það er innrennslishraði aukinn um 50% í 15 til 30 mínútur. Ef einkennin koma ekki aftur fram á að auka innrennslishraðann í þann hraða sem var þegar viðbrögðin komu fram og íhuga að halda áfram að auka innrennslishraða í þrepum þangað til hámarksinnrennslishraða er náð.

Innrennsli í heimahúsi

Íhuga má innrennsli með Nexviadyme í heimahúsi hjá sjúklingum sem þola innrennslið vel og hafa verið án meðalmikilla eða verulegra innrennslistengdra viðbragða í nokkra mánuði. Ákvörðun um innrennsli í heimahúsi á að vera að undangengnu mati á sjúklingi og samkvæmt ráðleggingum meðferðarlæknis. Taka þarf aðra undirliggjandi sjúkdóma til greina og hæfni sjúklings til að fylgja kröfum sem gerðar eru vegna innrennslis við mat á því hvort sjúklingur sé gjaldgengur fyrir heimainnrennsli. Eftirfarandi viðmið þarf að hafa í huga

- Sjúklingurinn má ekki vera með samhliða sjúkdóm sem getur haft áhrif á getu sjúklings til að þola innrennslið samkvæmt mati læknisins.
- Ástand sjúklingsins er talið læknisfræðilega stöðugt. Ítarlegu mati á að vera lokið áður en innrennsli í heimahúsi er hafið.
- Sjúklingurinn verður að hafa fengið Nexviadyme innrennsli í nokkra mánuði undir eftirliti læknis sem er sérfræðingur í meðferð sjúklinga með Pompe sjúkdóm, t.d. á sjúkrahúsi eða öðrum viðeigandi stað fyrir göngudeildasjúklinga. Gögn sem staðfesta endurtekið innrennsli sem þolist vel án innrennslistengdra viðbragða eða með væg innrennslistengd viðbrögð sem stjórn hefur náðst á með forgjafarlyfjum er forsenda þess að hefja innrennsli heima.
- Sjúklingurinn verður að vilja og vera fær um að fylgja verklagi við innrennsli heima.
- Uppbygging innrennslis heima, birgðir og verlag þ.m.t. þjálfun verður að vera föst í sessi og tiltæk fyrir heilbrigðisstarfsmanninn. Heilbrigðisstarfsmaðurinn á að vera á staðnum allan þann tíma sem á innrennsli heima stendur og í ákveðinn tíma að því loknu en það fer eftir þoli sjúklings áður en heimainnrennsli var hafið.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á innrennsli heima stendur á að stöðva innrennslið tafarlaust og hefja viðeigandi aðgerðir (sjá kafla 4.4). Hugsanlega þurfa næstu innrennsli að fara fram á sjúkrahúsi eða á viðeigandi stað fyrir göngudeildarsjúklinga þangað til engar slíkar aukaverkanir eru til staðar. Ekki má breyta skammti og innrennslishraða án samráðs við meðferðarlækninn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 ef gjöf að nýju með hægara innrennsli og minni skammti (re-challenge) hefur ekki borið árangur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmiskast)

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmiskast, hjá sjúklingum sem fá meðferð með Nexviadyme (sjá kafla 4.8).

Viðeigandi stuðningsaðgerðir þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgunarbúnaður einkum hjá sjúklingum með hjartaofstækkun og sjúklingum með verulega skerta öndunarstarfsemi á að vera til taks þegar Nexviadyme er gefið.

Ef verulegt ofnæmi eða bráðaofnæmiskast kemur fram á að hætta notkun Nexviadyme tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð. Íhuga á áhættu og ávinning af því að hefja notkun Nexviadyme á ný eftir að bráðaofnæmiskast eða veruleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram. Hjá einhverjum sjúklingum hefur notkun verið hafin á ný með hægara innrennsli og minni skammti en ráðlögðum. Hjá sjúklingum með verulegt ofnæmi má íhuga afnæmingu gagnvart Nexviadyme. Þegar ákvörðun um að hefja meðferð á

ný þarf að gæta ítrustu varúðar og hafa viðeigandi búnað til endurlífgunar tiltækan. Þegar í ljós kemur að sjúklingurinn þolir innrennslið má auka skammtinn í ráðlagðan skammt.

Ef væg eða meðalmikil ofnæmisviðbrögð koma fram má hægja á innrennsli eða hætta því tímabundið.

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum var greint frá því að innrennslistengd viðbrögð kæmu fram hvenær sem er meðan á innrennsli stendur og/eða innan nokkurra klukkustunda eftir innrennsli Nexviadyme og voru líklegri eftir því sem innrennslishraðinn var meiri (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem eru með bráðan undirliggjandi sjúkdóm þegar Nexviadyme innrennsli er gefið virðast vera í aukinni hættu á innrennslistengdum viðbrögðum. Sjúklingar með langt genginn Pompe sjúkdóm geta verið með verulega skerta hjarta- og öndunarstarfsemi þannig að þeir geta verið í aukinni hættu á verulegum fylgikvillum innrennslistengdra viðbragða. Hægt er að gefa andhistamín, hitalækkandi lyf og/eða barkstera til að koma í veg fyrir eða draga úr innrennslistengdum viðbrögðum. Samt sem áður geta innrennslistengd viðbrögð komið fram hjá sjúklingum sem fá fyrir fram lyfjameðferð.

Ef veruleg innrennslistengd viðbrögð koma fram á tafarlaust að hætta gjöf Nexviadyme og hefja viðeigandi meðferð. Íhuga á áhættu og ávinning af því að hefja notkun Nexviadyme á ný eftir veruleg innrennslistengd viðbrögð. Hjá sumum sjúklingum hefur notkun verið hafin á ný með hægara innrennsli og minni skammti en ráðlögðum. Þegar í ljós kemur að sjúklingurinn þolir innrennslið má auka skammtinn í ráðlagðan skammt. Ef væg eða meðalmikil innrennslistengd viðbrögð koma fram þrátt fyrir fyrir fram lyfjameðferð geta einkennin lagast ef hægt er á innrennsli eða því hætt tímabundið (sjá kafla 4.8).

Mótefnamyndun

Greint var frá mótefnum gegn lyfinu (ADA) sem komu fram á meðferðartíma bæði hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður (95%) og meðferðarreyndum sjúklingum (62%) (sjá kafla 4.8).

Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmisviðbrögð geta komið fram óháð myndun mótefna gegn lyfinu. Yfirleitt voru innrennslistengd viðbrögð og ofnæmisviðbrögð væg eða meðalmikil og hægt var að ráða bót á þeim með hefðbundnu klínísku verklagi. Í klínískum rannsóknum hafði myndun mótefna gegn lyfinu engin áhrif á klíníska verkun (sjá kafla 4.8).

Íhuga mætti próf fyrir mótefnum gegn lyfinu ef sjúklingar svara ekki meðferð. Íhuga mætti ónæmispróf vegna aukaverkana þ.m.t. próf fyrir IgG og IgE mótefnum gegn lyfinu hjá sjúklingum sem eru í hættu á ofnæmisviðbrögðum eða hafa áður fengið bráðafnæmiskast vegna alglucosidasa alfa.

Hafið samband við umboðsmann Sanofi á Íslandi eða Sanofi EU Medical Services til þess að fá upplýsingar um Sanofi Speciality Care prófanáþjónustu.

Hætta á bráðri hjarta- og öndunarbilun

Gæta á varúðar við gjöf Nexviadyme hjá sjúklingum sem eru í hættu á ofvökvun og sjúklingum með bráðan undirliggjandi öndunarfærasjúkdóm eða verulega skerta hjarta- og/eða öndunarstarfsemi þegar vökvaskerðing er nauðsynleg. Hætta getur verið á að þessum sjúklingum versni alvarlega m.t.t. hjarta eða öndunarfæra meðan á innrennsli stendur. Viðeigandi stuðningsaðgerðir og eftirlit á að vera tiltækt meðan á innrennsli Nexviadyme stendur og nauðsynlegt getur verið að fylgjast lengur með sumum sjúklingum en það skal meta eftir einstaklingsbundinni þörf sjúklingsins.

Hjartsláttartruflanir og skyndidauði við svæfingu þegar miðlægum æðalegg er komið fyrir

Gæta á varúðar við svæfingu þegar miðlægum æðalegg er komið fyrir eða við aðra skurðaðgerð hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku og eru með hjartaofstækkun.

Hjartsláttartruflanir, þ.m.t. sleglatif, sleglahraðsláttur og hægsláttur, sem valda hjartastoppi eða dauða, eða krefjast hjartaendurlífgunar eða hjartastillingar hafa verið tengdar svæfingu hjá sjúklingum sem fengu sjúkdóminn í frumbersku og eru með hjartaofstækkun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þar sem avalglucosidasi alfa er raðbrigði mannapróteins eru milliverkanir fyrir tilstilli cýtókróm P450 ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Nexviadyme á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Óbein áhrif á fóstur hjá músun voru talin tengjast bráðaofnæmissvörun vegna avalglucosidasa alfa (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu hjá mönnum er óþekkt. Ekki er hægt að draga ályktanir um það hvort notkun Nexviadyme sé örugg á meðgöngu. Nexviadyme á aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta þ.m.t. áhrif á fóstur.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort Nexviadyme finnist í brjóstamjólk eða áhrif Nexviadyme á mjólkurframleiðslu eða áhrif á barn á brjósti. Ekki er hægt að draga ályktanir um öryggi notkunar Nexviadyme meðan á brjóstagjöf stendur. Nexviadyme á aðeins að nota meðan á brjóstagjöf stendur ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta þ.m.t. áhrif á brjóstmylking (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Nexviadyme á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hjá músun sýndu ekki fram á skerta frjósemi hjá karl- eða kvenkynsmúsun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nexviadyme getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem greint hefur verið frá sundli, lágum blóðþrýstingi og syfju sem innrennslistengdum viðbrögðum getur það haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla daginn sem innrennslið er gefið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Nexviadyme voru andnað og hrollur hjá 1,4% sjúklinga og eftirtaldir aukaverkanir sem komu hver fram hjá 0,7% sjúklinga; höfuðverkur, mæði, súrefnisskortur, bjúgur í tungu, ógleði, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð, óþægindi fyrir brjósti, hiti, blóðþrýstingshækkun eða -lækkun, hækkaður líkamshiti, aukinn hjartsláttur og minnkuð súrefnismettun. Greint var frá ofnæmisviðbrögðum hjá 60,6% sjúklinga, bráðaofnæmiskasti hjá 2,8% og innrennslistengdum viðbrögðum hjá 39,4% sjúklinga. Alls hættu 4,9% sjúklinga sem fengu Nexviadyme í klínískum rannsóknum meðferð fyrir fullt og allt; 2,8% sjúklinga hættu meðferð vegna einhvers eftirtalins tilviks sem talin voru tengjast Nexviadyme: öndunarbæling, óþægindi fyrir brjósti, sundl, hósti, ógleði, hitaroði í andliti og/eða hálsi, blóðsókni í auga, ofsakláði og hörundsroði.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (>5%) voru kláði (13,4%), ógleði (12%), höfuðverkur (10,6%), útbrot (10,6%), ofsakláði (8,5%), hrollur (7,7%), þreyta (7,7%) og hörundsroði (5,6%).

Sameinuð öryggisgreining úr 4 klínískum rannsóknum (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO og LTS13769/NEO-EXT) tók til alls 142 sjúklinga (118 fullorðnir og 24 börn (1 barn var skráð beint í opna framhaldsfasann í rannsókn 1)) sem fengu Nexviadyme. Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Nexviadyme í sameinuðu greiningunni í klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 2.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eftir líffæraakerfi, samkvæmt tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Vegna fárra sjúklinga er aukaverkun sem greint er frá hjá 2 sjúklingum flokkuð sem algeng. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 – Aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu Nexviadyme í sameinaðri greiningu á klínískum rannsóknum (N=142)

Líffæraakerfi	Tíðni	Kjörheiti
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Tárubólga
Önæmiskerfi	Mjög algengar Algengar	Ofnæmi Bráðaofnæmiskast
Taugakerfi	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Sundl Skjálfti Syfja Sviðatilfinning Náladofi
Augu	Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar	Blóðsókni í auga Blóðsókni í táru Kláði í augum Bjúgur í augnloki Aukið táraflæði
Hjarta	Algengar Sjaldgæfar	Hraðsláttur Aukaslög frá slegli
Æðar	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar	Hár blóðþrýstingur Hitaroði í andliti og/eða hálsi Lágur blóðþrýstingur Blámi Hitakóf Fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Hósti Mæði Andnauð Erting í hálsi Verkur í munni og koki Hraðöndun Bjúgur í barkakýli
Meltingarfæri	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar	Ógleði Niðurgangur Uppköst Þroti á vörum Þroti í tungu Kviðverkur Verkur ofarlega í kvið Meltingartruflun Snertiskynsminnkun í munni

	Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Náladofi/dofi í munni Kyngingartregða
Húð og undirhúð	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Kláði Útbrot Ofsákláði Hörundsroði Roði í lófum Ofsvitnun Roðaútbrot Kláðaútbrot Húðskellur Ofnæmisbjúgur Litabreytingar á húð
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar Algengar Algengar Algengar	Sinadráttur Vöðvaverkur Verkur í útlim Verkur í síðu
Almennar aukaverkanir og aúkaverkanir á íkomustað	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Þreyta Hrollur Óþægindi fyrir brjósti Verkur Flensulík veikindi Verkur á stungustað Hiti Þróttleysi Bjúgur í andliti Kuldatilfinning Hitatilfinning Slen Verkur í andliti Ofurhiti Lyfið lendir utan æðar á stungustað Liðverkur á stungustað Útbrot á stungustað Viðbrögð á stungustað Ofsákláði á stungustað Staðbundinn bjúgur Útlægur þroti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Blóðþrýstingshækkun Minnkuð súrefnismettun Aukinn líkamshiti Aukinn hjartsláttur Óeðlileg öndunarhljóð Aukinn magnaþáttur (complement factor) Aukning mótefnaflétta (immune complex)

Tafla 2 nær yfir meðferðartengdar aukaverkanir sem talðar eru líffræðilega mögulega tengjast avalglucosidasa alfa samkvæmt SmPC fyrir alglucosidasa alfa.

Í samanburðarannsókn, EFC14028/COMET, fengu 100 sjúklingar 16 til 78 ára með síðkominn Pompe sjúkdóm sem höfðu ekki fengið ensímuppþótarmeðferð áður annaðhvort 20 mg/kg Nexviadyme (n=51) eða 20 mg/kg alglucosidasa alfa (n=49). Meðan á 49 vikna tvíblinda hlutanum með virkum samanburði stóð var greint frá alvarlegum aukaverkunum hjá 2% sjúklinga sem fengu Nexviadyme og 6,1% þeirra sem fengu alglucosidasa alfa. Meðferðinni var hætt fyrir fullt og allt hjá alls 8,2% sjúklinga sem fengu alglucosidasa alfa í rannsókninni vegna aukaverkana; enginn sjúklingur í

Nexviayme hópnum hætti meðferðinni fyrir fullt og allt. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (>5%) hjá sjúklingum sem fengu Nexviadye voru höfuðverkur, ógleði, kláði, ofsakláði og þreyta.

Af sjúklingunum 95 sem tóku þátt í opnum framhaldsfasa EFC14028/COMET hélt 51 sjúklingur áfram meðferð með Nexviadye og 44 sjúklingar skiptu úr alglucosidasa alfa í Nexviadye.

Í opna framhaldsfasanum var greint frá alvarlegum aukaverkunum hjá 3 (5,8%) sjúklingum sem héldu áfram meðferð með Nexviadye alla rannsóknina og hjá 3 (6,8%) sjúklingum sem skiptu í Nexviadye. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (>5%) hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með Nexviadye alla rannsóknina voru ógleði, hrollur, hörundsroði, kláði og ofsakláði. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (>5%) hjá sjúklingum sem skiptu í Nexviadye voru kláði, útbrot, höfuðverkur, ógleði, hrollur, þreyta og ofsakláði.

Ekki var greint frá aukaverkun eða innrennslistengdum viðbrögðum hjá þeim börnum sem voru skráð beint í opna framhaldsfasann.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmiskast)

Í sameinaðri greiningu á öryggi fengu 86/142 (60,6%) sjúklingar ofnæmisviðbrögð þ. á m. var greint frá verulegum ofnæmisviðbrögðum hjá 7/142 (4,9%) sjúklingum og bráðaofnæmiskasti hjá 4/142 (2,8%) sjúklingum. Nokkur þessara ofnæmisviðbragða voru IgE miðluð. Teikn og einkenni bráðaofnæmiskasts voru m.a. bjúgur í tungu, lágþrýstingur, súrefnisskortur, andnað, þyngsli fyrir brjóst, útbreiddur bjúgur, útbreiddur hitaroði, hitatilfinning, hósti, sundl, tormæli, herpingur í hálsi, meltingartruflun, ógleði, roði í lófum, þroti á neðri vör, minnkuð öndunarhljóð, roði á fótum, þroti í tungu, kláði í lófum og fótum, og ónóg súrefnismettun. Einkenni verulegra ofnæmisviðbragða voru m.a. bjúgur í tungu, öndunarbílun, andnað, útbreiddur bjúgur, hörundsroði, ofsakláði og útbrot.

Innrennslistengd viðbrögð

Í sameinaðri greiningu á öryggi var greint frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá u.þ.b. 56/142 (39,4%) sjúklingum sem fengu avalglucosidasa alfa í klínískum rannsóknum. Greint var frá verulegum innrennslistengdum viðbrögðum hjá 6/142 (4,2%) sjúklingum þ.m.t. andnað, súrefnisskortur, óþægindi fyrir brjóst, útbreiddur bjúgur, bjúgur í tungu, kyngingartregða, ógleði, hörundsroði, ofsakláði og blóðþrýstingshækkun eða lækkun. Innrennslistengd viðbrögð sem greint var frá hjá fleiri en 1 sjúklingi voru m.a. andnað, óþægindi fyrir brjóst, mæði, hósti, minnkuð súrefnismettun, erting í hálsi, meltingartruflun, ógleði, uppköst, niðurgangur, þroti á vörum, þroti á tungu, hörundsroði, roði í lófum, útbrot, roðaútbrot, kláði, ofsakláði, ofsvitnun, húðskellur, blóðsókni í auga, bjúgur í augnloki, bjúgur í andliti, aukinn eða minnkaður blóðþrýstingur, hraðsláttur, höfuðverkur, sundl, skjálfti, sviðatilfinning, verkur (m.a. verkur útlimum, verkur ofarlega í kvið, verkur í munni og koki og verkur í síðu), syfja, slen, þreyta, hiti, flensulík veikindi, hrollur, roðakast, hita- eða kuldatilfinning. Meiri hluti innrennslistengdra viðbragða voru talin væg eða í meðallagi mikil.

Í samanburðarrannsókninni EFC14028/COMET greindu færri sjúklingar með síðkominn Pompe sjúkdóm í avalglucosidasa alfa hópnum frá a.m.k. einni innrennslistengdri aukaverkun (13/51 [25,5%]) en í hópnum sem fékk alglucosidasa alfa (16/49 [32,7%]). Ekki var greint frá verulegum innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingum í avalglucosidasa alfa hópnum en hjá 2 sjúklingum í alglucosidasa alfa hópnum (sundl, sjónskerðing, lágur blóðþrýstingur, mæði, kaldur sviti og hrollur). Algengustu innrennslistengdu viðbrögðin vegna meðferðarinnar sem greint var frá (>2 sjúklingar) í avalglucosidasa alfa hópnum voru kláði (7,8%) og ofsakláði (5,9%) og í alglucosidasa alfa hópnum ógleði (8,2%), kláði (8,2%) og hitaroði á andliti og/eða hálsi (6,1%). Meirihluti innrennslistengdra viðbragða sem greint var frá hjá 7 (13,7%) sjúklingum voru væg í avalglucosidasa alfa hópnum og hjá 10 [20,4%] sjúklingum í alglucosidasa alfa hópnum).

Í opna framhaldsfasanum var greint frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá 12 (23,5%) sjúklingum sem héldu áfram meðferð með Nexviadye alla rannsóknina. Innrennslistengd viðbrögð sem greint var frá hjá fleiri en 1 sjúklingi voru ógleði, hrollur, hörundsroði, kláði, hiti, ofsakláði, útbrot, og blóðsókni í auga. Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá 22 (50%) sjúklingum sem skiptu í

Nexviadyme. Innrennslistengd viðbrögð sem greint var frá hjá fleiri en 1 sjúklingi voru kláði, höfuðverkur, útbrot, ógleði, hrollur, þreyta, ofsakláði, andnaud, kuldatilfinning, óþægindi fyrir brjósti, hörundsroði, roðaútbrot, kláðaútbrot, húðskellur, sviðatilfinning, þroti á vörum og þroti á tungu. Fjöldi innrennslistengdra viðbragða í báðum hópunum minnkaði með tímanum.

Mótefnamyndun

Tíðni svörunar sem sýndi mótefni gegn lyfinu við avalglucosidasa alfa hjá sjúklingum með Pompe sjúkdóm sem fengu Nexviadyme er sýnd í töflu 3. Miðgildi tíma fram að mótefnavendingu var 8,3 vikur.

Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður komu innrennslistengd viðbrögð fyrir bæði hjá sjúklingum sem voru jákvæðir og sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu. Aukin tíðni innrennslistengdra viðbragða og ofnæmi kom fram við hærri títra IgG-mótefna gegn lyfinu. Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður var tilhneiging til aukinnar tíðni innrennslistengdra viðbragða við aukinn títra mótefna gegn lyfinu, þar sem greint var frá mestri tíðni innrennslistengdra viðbragða (69,2%) hjá þeim sem voru með hámarks títra ≥ 12.800 samanborið við 33,3% hjá sjúklingum með miðlungsháan títra 1.600–6.400, 14,3% hjá þeim sem voru með lágan títra 100–800 og tíðnin var 33,3% hjá þeim sem voru neikvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu. Hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu áður fengið ensímuppþótarmeðferð var tíðni innrennslistengdra viðbragða og ofnæmis hærri hjá sjúklingum sem höfðu mótefni gegn lyfinu sem komu fram í meðferðinni samanborið við sjúklinga sem voru neikvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu. Einn sjúklingur sem hafði ekki fengið meðferð áður og tveir meðferðarreindir sjúklingar fengu bráðafnæmiskast. Tíðni innrennslistengdra viðbragða var svipuð hjá börnum sem voru jákvæð eða neikvæð fyrir mótefnum gegn lyfinu. Eitt barn sem hafði fengið meðferð áður fékk bráðafnæmiskast (sjá kafla 4.4).

Í klínísku rannsókninni EFC14028/COMET komu mótefni gegn lyfinu fram við meðferð hjá 81 af 96 (84,4%) sjúklingum. Flestir sjúklingar voru með lítinn eða miðlungsháan títra og var greint frá háum og varanlegum mótefnatíttra við Nexviadyme hjá 7 sjúklingum. Mat á víxlviðbrögðum mótefna í viku 49 sýndi að mótefni sem sýna víxlviðbrögð gagnvart alglucosidasa alfa og Nexviadyme greindust hjá 3 (5,9%) sjúklingum. Ýmis áhrif komu fram á lyfjahvörf, lyfhrif og verkunarmælingar hjá sjúklingum með háan títra en hins vegar höfðu mótefni gegn lyfinu engin klínískt marktæk áhrif á verkun hjá flestum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Tafla 3 – Tíðni mótefna gegn lyfinu sem koma fram á meðferðartíma hjá sjúklingum með siðkominn Pompe sjúkdóm og sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá frumbersku

	Nexviadyme			
	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Mótefni gegn avalglucosidasa alfa ^a	Meðferðarreindir sjúklingar ^b		
		Mótefni gegn avalglucosidasa alfa		
		Fullorðnir 20 mg/kg aðra hverja viku	Börn 20 mg/kg aðra hverja viku	Börn 40 mg/kg aðra hverja viku
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
Upphafsgildi mótefna gegn lyfinu	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Gildi mótefna gegn lyfinu sem komu fram í meðferðinni	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Hlutleysandi mótefni				

Báðar gerðir hlutleysandi mótefna	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Hömlun á ensímvirgni, eingöngu	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Hömlun á ensímupptöku, eingöngu	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Þ.á m. tveir sjúklingar á barnsaldri.

^b Meðferðareyndir sjúklingar fengu meðferð með alglucosidasa alfa fyrir eða í klínísku rannsókninni, fullorðnir sjúklingar í 0,9-9,9 ár og börn í 0,6-11,8 ár.

^c Ekki ákvarðað.

Börn

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá börnum (19 börn sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá barnæsku á aldrinum 1-12 ára (meðalaldur 6,8 ár) og tvö börn (9 og 16 ára) með síðkominn Pompe sjúkdóm) voru svipaðar og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Óhóflegur innrennslisráði Nexviadyme getur valdið hitakófi. Í klínískri rannsókn fengu sjúklingar á barnsaldri skammta allt að 40 mg/kg líkamsþyngdar einu sinni á 2 vikna fresti og engin sérstök teikn eða einkenni kom fram eftir stærri skammta. Aðgerðir vegna aukaverkana, sjá kafla 4.4 og 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB22

Verkunarháttur

Avalglucosidasi alfa er raðbrigða sýru α -glucosidasi (rhGAA) manna sem leggur til utanaðkomandi GAA. Avalglucosidasi alfa er umbreyttur alglucosidasi alfa þar sem u.þ.b. 7 hexamannósa byggingar hver með tvo endastæða mannósa-6-fosfat (bis-M6P) hluta tengjast oxuðum síalsýruleifum á alglucosidasa alfa. Avalglucosidasa alfa er með 15 falda aukningu á mannósa-6-fosfat (M6P) hluta samanborið við alglucosidasa alfa. Sýnt hefur verið fram á að binding við M6P viðtaka á frumuyfirborði verði fyrir tilstilli kolvetnishópa á GAA sameindinni, sem er síðan innlimuð og flutt í leysikorn, þar sem hún klofnar með próteinsundrun sem veldur aukinni ensímvirgni fyrir niðurbrot glýkógens.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm

Rannsókn 1, EFC14028/COMET, var fjölþjóða, fjölsetra, slembuð tvíblind rannsókn þar sem gerður var samanburður á verkun og öryggi Nexviadyme og alglucosidasa alfa hjá 100 sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm sem voru á aldrinum 16 til 78 ára við upphaf meðferðarinnar og höfðu ekki fengið meðferð áður. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 samkvæmt heildarfrámáli lungna (forced

vital capacity, FVC) í upphafi, kyni, aldri og landi til að fá 20 mg/kg af Nexviadyme eða alglucosidasa alfa aðra hverja viku í 12 mánuði (49 vikur).

Í rannsókn 1 var opinn framhaldsfasi þar sem allir sjúklingar í alglucosidasa alfa hópnum skiptu í Nexviadyme og héldu meðferð áfram a.m.k. fram að viku 145. Alls tóku 95 sjúklingar þátt í opna fasanum (51 úr Nexviadyme hópnum og 44 úr alglucosidasa alfa hópnum). Eitt barn til viðbótar var skráð beint í framhaldsfasann með Nexviadyme.

Aðalendapunkturinn í rannsókn 1 var breyting á FVC (% af spáðu gildi (% predicted)) í uppréttri stöðu frá upphafsgildi til 12. mánaðar (vika 49). Í viku 49 var munur á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) á FVC % af spáðu gildi hjá sjúklingum sem fengu Nexviadyme 2,89% (0,88) og hjá þeim sem fengu alglucosidasa alfa 0,46% (0,93). Klínískt marktækur munur á meðaltali minnstu fervika sem var 2,43% (95% CI: -0,13, 4,99) milli Nexviadyme og alglucosidasa alfa fyrir FVC (% af spáðu gildi) var hærri en fyrir fram skilgreind mörk fyrir verkun sem var ekki lakari (-1,1) og náði tölfræðilega séð að vera ekki lakari verkun ($p=0,0074$). Rannsóknin var ekki tölfræðilega marktæk með tilliti til yfirburða ($p=0,0626$) og próf fyrir aukaendapunktunum var gert án margföldunar-aðlögunar.

Niðurstöður fyrir aðalendapunkt eru sýndar í töflu 4.

Hjá sjúklingum sem skiptu úr alglucosidasa alfa í Nexviadyme eftir viku 49 var munur á meðaltali minnstu fervika á FVC % af spáðu gildi 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32; 2,95) frá viku 49 til viku 145. Stöðugleiki með tilliti til FVC % af spáðu gildi var viðhaldið eftir skipti í Nexviadyme í alglucosidasa alfa hópnum með svipuðum gildum og í Nexviadyme hópnum í viku 145. Framfarir með tilliti til FVC % af spáðu gildi miðað við upphafsgildi var viðhaldið hjá sjúklingum sem héldu áfram í Nexviadyme hópnum.

Tafla 4 – Munur á meðaltali minnstu fervika (LS mean) frá upphafsgildi til viku 49 fyrir FVC (% af spáðu gildi) í uppréttri stöðu

		Nexviadyme (n=51)	Alglucosidasi alfa (n=49)
Heildarfrámál lungna (% af spáðu gildi) í uppréttri stöðu			
Upphafsgildi fyrir meðferð	Meðalgildi (staðalfrávik)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Vika 13	Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Vika 25	Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Vika 37	Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Vika 49	Meðaltal (staðalfrávik)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Áætluð breyting frá upphafsgildi fram að viku 49 (MMRM)	Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Áætlaður mismunur á hópnum með tilliti til breytingar frá upphafsgildi fram að viku 49 (MMRM)	Meðaltal minnstu fervika (95% CI) p-gildi ^b p-gildi ^c	2,43 ^a (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: mixed model repeated measure.

^aSamkvæmt MMRM líkani felur líkanið í sér upphafsgildi FVC (% af spáðu gildi, samfelld), kyn, aldur (í árum við upphaf), meðferðarhóp, heimsókn, víxlhrif meðferðarhópa-heimsókna sem bundin áhrif (fixed effects).

^b„Ekki lakari“-mörk eru -1,1%

^cYfirburðum ekki náð

Lykilaukaendapunktur í rannsókn 1 var breyting á heildarvegalengd sem gengin var á 6 mínútum (6MWT, 6-Minute Walk Test) frá upphafi að 12. mánuði (vika 49). Í viku 49 var munur á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi (staðalskekkja) á 6MWT hjá sjúklingum sem fengu Nexviadyme 32,21 m (9,93) og 2,19 m (10,40) hjá þeim sem fengu alglucosidasa alfa. Munur á meðaltali minnstu fervika upp á 30,01 m (95% CI: 1,33;58,69) sýndi framfarir tölulega séð með Nexviadyme samanborið við alglucosidasa alfa. Niðurstöður með tilliti til 6MWT eru sýndar í töflu 5.

Hjá sjúklingum sem skiptu úr alglucosidasa alfa í Nexviadyme eftir viku 49 var munur á meðaltali minnstu fervika á 6MWT (vegalengd gengin í metrum) -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2; 18,7 frá viku 49 til viku 145. Í viku 145 kom stöðugleiki í ljós varðandi 6MWT eftir skipti úr alglucosidasa alfa í Nexviadyme. Framfarir miðað við upphafsgildi voru viðvarandi hjá þátttakendum í Nexviadyme hópnum.

Viðbótaraukaendapunktur rannsóknarinnar voru hámarksinnöndunarþrýstingur (MIP), hámarksútöndunarþrýstingur (MEP), samantekt stiga í styrktarmælingum (HHD, hand-held dynamometry), heildarstig í prófi á hreyfifærni (QMFT, quick motor function test) og SF-12 (heilsutengdur spurningarlisti með tilliti til líkamlegra og andlegra heilsutengdra lífsgæða). Niðurstöður fyrir þessa endapunkta eru sýndar í töflu 5.

Hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm á aldrinum 16 til 78 ára, sem höfðu ekki fengið meðferð áður og hófu meðferð með Nexviadyme 20 mg/kg aðra hverja viku var meðal hlutfallsbreyting (staðalfrávik) á hexósa tetrasakkaríðum í þvagi frá upphafsgildi fram að viku 49 - 53,90% (24,03) sem var viðhaldið -53,35% (72,73) í viku 145 hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með Nexviadyme. Hjá sjúklingum sem hófu meðferð með alglucosidasa alfa 20 mg/kg aðra hverja viku var meðal hlutfallsbreyting (staðalfrávik) á hexósa tetrasakkaríðum í þvagi frá upphafsgildi fram að viku 49 -10,8% (32,33), frekari lækun í -48,04% (41,97) varð í viku 145 eftir að skipt hafði verið úr alglucosidasa alfa í Nexviadyme.

Tafla 5 – Munur á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi fram að viku 49 fyrir viðbótar aukaendapunkta

Endapunktur	Nexviadyme Breyting á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja)	Alglucosidasi alfa Breyting á meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja)	Mismunur á meðaltali minnstu fervika (95% CI)
6 mínútna göngupróf (6MWT) vegalengd (metrar) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Hámarks- innöndunarþrýstingur (MIP) (áætlað hlutfall) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Hámarks- útöndunarþrýstingur (áætlað hlutfall) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Styrktarmæling (HHD, hand-held dynamometry) samantekt stiga	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
QMFT (Quick Motor function Test) heildarstig	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Könnun á heilsutengdum lífsgæðum (SF-12)	PCS ^d stig: 2,37 (0,99) MCS ^e stig: 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13; 3,67) 2,12 (-1,46; 5,69)

^a Í MMRM líkani fyrir 6MWT vegalengd er FVC % af spáðu gildi við upphaf og 6MWT við upphaf (vegalengd gengin í metrum), aldur (í árum við upphaf), kyn, meðferðarhópur, heimsókn og víxlhrif meðferðar-heimsóknar sem bundin áhrif (fixed effects).

^b Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) breyting frá upphafsgildi í viku 13, 25 og 37 var 18,02 (8,79); 27,26 (9,98) og 28,43 (9,06) í avalglucosidasa alfa hópnum og 15,11 (9,16); 9,58 (10,41) og 15,49 (9,48) í alglucosidasa alfa hópnum.

^c Í næmnigreiningu eftir á voru 4 sjúklingar útilokaðir (2 í hvorum meðferðarhóp) með upphafsgildi hámarksinnöndunarþrýstings og hámarksútöndunarþrýstings yfir eðlilegum lífeðlisfræðilegum gildum.

^d Samantekt líkamlegra þátta.

^e Samantekt andlegra þátta.

Í opinni rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm héldust áhrif FVC (% af spáðu gildi) og 6MWT við langtímameðferð með avalglucosidasa alfa 20 mg/kg aðra hverja viku í allt að 6 ár.

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku

Rannsókn 2, ACT14132/mini-COMET, var margþrepa 2. stigs, opin, fjölsetra, fjölþjóða með hópum sem fengu endurtekna aukna skammta af Nexviadyme, hjá börnum (1-12 ára) með Pompesjúkdóm sem kom fram í frumbersku sem annaðhvort hrakaði klínískt eða svörun var minni en æskileg meðan á meðferð með alglucosidasa alfa stóð. Rannsóknin náði til alls 22 sjúklinga; í hóp 1 voru 6 sjúklingar sem hrakaði klínískt og fengu 20 mg/kg aðra hverja viku í 25 vikur, í hóp 2 voru 5 sjúklingar sem hrakaði klínískt og fengu 40 mg/kg aðra hverja viku í 25 vikur og í hóp 3 voru 11 sjúklingar sem sýndu minni svörun en æskilega og fengu annaðhvort Nexviadyme 40 mg/kg aðra hverja viku í 25 vikur (5 sjúklingar) eða alglucosidasa alfa í skammti sem var stöðugur fyrir rannsóknina (á bilinu 20 mg/kg aðra hverja viku og 40 mg/kg vikulega) í 25 vikur (6 sjúklingar).

Aðalmarkmið í rannsókn 2 var að meta öryggi og þol við gjöf Nexviadyme. Aukamarkmið var að ákvarða verkun Nexviadyme. Upplýsingar sýndu fram á stöðugleika eða framfarir með tilliti til verkunarniðurstaðna fyrir GMFM-88 (gross motor function classification measure-88), QMFT (quick motor function test), Pompe-PEDI (Pompe pediatric evaluation of disability inventory), Z skor fyrir massa vinstri slegils, mælinga á stöðu augnloks hjá sjúklingum sem hafði hrakað áður, eða ónóg stjórnað hafði náðst með alglucosidasa alfa. Meðferðaráhrif voru greinilegri með 40 mg/kg aðra hverja viku samanborið við 20 mg/kg aðra hverja viku. Tveimur af sex sjúklingum sem fengu Nexviadyme 20 mg/kg aðra hverja viku (hópur 1) hrakaði enn frekar og skammtur var aukinn úr 20 í 40 mg/kg aðra hverja viku í viku 55 og 61. Allir sjúklingar sem fengu 40 mg/kg aðra hverja viku héldu áfram á þeim skammti alla rannsóknina án þess að hraka frekar.

Hjá börnum með Pompe sjúkdóm frá frumbersku (<18 ára) sem fengu Nexviadyme 40 mg/kg aðra hverja viku og hafði hrakað (hópur 2) eða sýnt minni en æskilega svörun (hópur 3) meðan á meðferð með alglucosidasa alfa stóð, var meðalpróscentubreyting (staðalfrávik) eftir 6 mánuði á hexósa tetrasakkaríðum í þvagi frá upphafsgildi -40,97% (16,72) hjá hóp 2 og -37,48% (17,16) hjá hóp 3. Hjá sjúklingum sem áður hafði hrakað við meðferð með 20 mg/kg Nexviadyme aðra hverja viku var meðalpróscentubreyting (staðalfrávik) 0,34% (42,09).

Langtímaáhrif meðferðar með Nexviadyme voru metin hjá 10 sjúklingum í viku 49, 8 sjúklingum í viku 73 og 3 sjúklingum í viku 97. Hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku og hafði áður hrakað með alglucosidasa alfa var verkun á sértæka mælikvarða á versnun þ.m.t. hreyfifærni, massi vinstri slegils og mælingar á stöðu augnloka, viðhaldið í allt að 2 ár.

Börn

Nítján börn á aldrinum 1 til 12 ára sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku og höfðu áður fengið meðferð með alglucosidasa alfa hafa fengið meðferð með Nexviadyme (sjá kafla 4.2 og 4.8) og tvö börn 9 og 16 ára með síðkominn Pompe sjúkdóm fengu Nexviadyme.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Nexviadyme hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á Pompe sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Pompe gagnagrunnur

Læknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að skrá sjúklinga sem greinast með Pompe-sjúkdóm á www.registrynxt.com. Ópersónugreindar upplýsingar eru skráðar í gagnagrunninn. Tilgangurinn með Pompe gagnagrunninum er að auka skilning á Pompe sjúkdómi og að fylgjast með sjúklingum og svörun þeirra við ensímuppþótarmeðferð með tímanum þar sem grundvallarmarkmiðið er að bæta klínískan ávinning hjá sjúklingunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Sjúklingar með síðkominn Pompe sjúkdóm

Lyfjahlvörf avalglucosidasa alfa voru metin hjá 75 sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm á aldrinum 16 til 78 ára sem fengu avalglucosidasa alfa 5 til 20 mg/kg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku

Lyfjahlvörfum avalglucosidasa alfa var lýst hjá 16 sjúklingum á aldrinum 1 til 12 ára sem fengu avalglucosidasa alfa, þar af voru 6 sjúklingar sem fengu 20 mg/kg og 10 sjúklingar sem fengu 40 mg/kg aðra hverja viku. Sjúklingarnir voru allir meðferðareyndir.

Frásög

Eftir 4 klst. innrennsli 20 mg/kg í bláæð aðra hverja viku hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm var meðalgildi C_{max} 273 µg/ml (24%) og meðalgildi AUC_{2W} 1.220 µg•klst./ml (29%).

Eftir 4 klst. innrennsli 20 mg/kg í bláæð aðra hverja viku og 7 klst. innrennsli 40 mg/kg í bláæð aðra hverja viku hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku var C_{max} á bilinu 175 til 189 µg/ml fyrir 20 mg/kg skammtinn og 205 til 403 µg/ml fyrir 40 mg/kg skammtinn. Meðalgildi AUC_{2W} var á bilinu 805 til 923 µg•klst./ml fyrir 20 mg/kg skammtinn og 1.720 til 2.630 µg•klst./ml fyrir 40 mg/kg skammtinn.

Dreifing

Hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm var áætlað dreifingarrúmmál avalglucosidasa alfa í miðjuholfi 3,4 lítrar samkvæmt dæmigerðu lyfjahlvarfalíkani.

Hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku sem fengu avalglucosidasa alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg aðra hverja viku var meðalgildi dreifingarrúmmáls við jafnvægi á bilinu 3,5 til 5,4 lítrar.

Brotthvarf

Hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm var áætluð línuleg úthreinsun 0, 87 l/klst. samkvæmt dæmigerðu lyfjahlvarfalíkani. Eftir gjöf 20 mg/kg aðra hverja viku var meðalhelmingunartími brotthvarfs í plasma 1,55 klst.

Hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku sem fengu avalglucosidasa alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg aðra hverja viku var meðalúthreinsun á bilinu 0,53 til 0,70 l/klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs í plasma á bilinu 0,60 til 1,19 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir avalglucosidasa alfa jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 5 til 20 mg/kg hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm og á bilinu 20 og 40 mg/kg hjá sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá frumbersku. Engin uppsöfnun varð við lyfjagjöf aðra hverja viku.

Mótefnamyndun

Í rannsókn 1, EFC14028/COMET, komu mótefni gegn lyfinu fram við meðferð hjá 95,2% (59 af 62 sjúklingum) sjúklinga sem fengu Nexviadyme. Í ljósi breytilegrar mótefnasvörunar gegn lyfinu var engin tilhneiging til hámarkstíttra og áhrifa á lyfjahvörf hjá sjúklingum greinileg í viku 49.

Sérstakir hópar

Greining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm sýndi að líkamsþyngd, aldur og kyn hafði ekki áhrif á lyfjahvörf avalglucosidasa alfa sem skipta máli.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf avalglucosidasa alfa hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Engin formleg rannsókn á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf avalglucosidasa alfa var gerð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum frá 75 sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm sem fengu 20 mg/kg þ.m.t. 6 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði við upphaf: 60 til 89 ml/mín.) hafði skert nýrnastarfsemi engin áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir avalglucosidasa alfa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem fólu í sér endapunkta fyrir lyfjafræðilegt öryggi.

Avalglucosidasi alfa hafði engin skaðleg áhrif í sameinaðri rannsókn á frjósemi hjá karl- og kvenmúsum við skammta allt að 50 mg/kg í bláæð annan hvern dag (9,4 falt AUC hjá mönnum við jafnvægi við ráðlagðan skammt 20 mg/kg aðra hverja viku hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm) (sjá kafla 4.6).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísi-fóstur hjá músum leiddi gjöf avalglucosidasa við stærsta skammtinn sem er 50 mg/kg/dag (17 falt AUC hjá mönnum við jafnvægi við ráðlagðan skammt 20 mg/kg aðra hverja viku hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm) til aukins fangláts eftir hreiðrun og meðalfjölda síðbúinnar fósturvisnunar. Engin áhrif sáust við 20 mg/kg/dag (4,8 falt AUC hjá mönnum við jafnvægi við ráðlagðan skammt 20 mg/kg aðra hverja viku hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm). Avalglucosidasi alfa fer ekki yfir fylgiu hjá músum sem bendir til að áhrif á fósturvísi-fóstur við 50 mg/kg/dag hafi tengst eiturverkunum á móðurdýr vegna ónæmissvörunar. Vansköpun eða frávik á þroska kom ekki fram.

Engin skaðleg áhrif komu fram í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísi-fóstur hjá kanínum sem fengu avalglucosidasa alfa allt að 100 mg/kg/dag í bláæð (91 falt AUC hjá mönnum við jafnvægi við ráðlagðan skammt 20 mg/kg aðra hverja viku hjá sjúklingum með síðkominn Pompe sjúkdóm).

Engin skaðleg áhrif komu fram á þroska fyrir og eftir fæðingu í rannsókn á eiturverkunum hjá músum eftir gjöf avalglucosidasa alfa annan hvern dag. NOAEL (no observed adverse effect level) fyrir æxlun hjá kvendýrum og fyrir lífvænleika og vöxt afkvæma var 50 mg/kg í bláæð annan hvern dag.

Hjá stálpuðum músum þoldist avalglucosidasi alfa yfirleitt vel eftir gjöf í 9 vikur í skömmtum allt að 100 mg/kg í bláæð aðra hverja viku (~2 til 5 falt AUC hjá mönnum við jafnvægi við ráðlagðan skammt 40 mg/kg aðra hverja viku hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku). Stærsti skammturinn sem prófaður var hjá stálpuðum dýrum dugur þó ekki til þess að hafna hugsanlegri hættu við 40 mg/kg hjá sjúklingum sem hafa verið með Pompe sjúkdóm frá frumbersku samkvæmt vikmörkum útsetningar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Glýsín
Mannítól
Pólýsorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglös: 4 ár

Lyfið eftir blöndun

Eftir blöndun hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika og stöðugleika út frá örverufræðilegu sjónarmiði meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C – 8°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lyfið strax.

Ef lausnin er ekki þynnt strax er geymslutími og geymsluaðstæður áður en til þynningar kemur á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C.

Lyfið eftir þynningu

Eftir þynningu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika og stöðugleika út frá örverufræðilegu sjónarmiði fyrir 0,5 mg/ml og 4 mg/ml í 24 klst. við 2°C - 8°C, síðan 9 klst. við stofuhita (allt að 25°C) til þess að hægt sé að gefa innrennslið. Vinna á með smitgát.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C, síðan 9 klst. við stofuhita (allt að 25°C) til þess að hægt sé að gefa innrennslið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi (tegund I gler) með tappa (teygjanleg gúmmífjölíða), innsigli (ál) og smellulok.

Í hverri pakkningu eru 1, 5, 10, eða 25 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hettuglösín eru eingöngu einnota.

Blöndun

Við blöndun á að vinna með smitgát.

1. Fjöldi hettuglasa sem á að blanda er ákvarðaður út frá þyngd hvers sjúklings og ráðlögðum skammti 20 mg/kg eða 40 mg/kg.
 $\text{Þyngd sjúklings (kg)} \times \text{skammtur (mg/kg)} = \text{skammtur sjúklings (í mg)}$. Skammtur sjúklings (í mg) deilt með 100 mg/hettuglas = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi hettuglasa felur í sér hluta af hettuglasi á að námunda upp að næstu heilu tölu.
Dæmi: Þyngd sjúklings (16 kg) $\times$ skammtur (20 mg/kg) = skammtur sjúklings (320 mg).
320 mg deilt með 100 mg/hettuglas = 3,2 hettuglös; þess vegna á að blanda 4 hettuglös.
Dæmi: Þyngd sjúklings (16 kg) $\times$ skammtur (40 mg/kg) = skammtur sjúklings (640 mg).
640 mg deilt með 100 mg/hettuglas = 6,4 hettuglös; þess vegna á að blanda 7 hettuglös.
2. Takið þann fjölda hettuglasa sem þarf fyrir innrennslið úr kæli og setjið til hliðar í u.þ.b. 30 mínútur til þess að þau nái stofuhita.
3. Blandið hvert hettuglas með því að dæla rólega 10,0 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas. Hvert hettuglas gefur 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Forðist að sæfða vatnið lendi með krafti á duftinu og forðist froðumyndun. Þetta er gert með því að bæta vatninu út í hliðar hettuglassins í dropatali en ekki beint á frostþurrkuðu kökuna. Hallið hettuglasinu og veltið gætilega. Ekki hvöfva því, sveifla eða hrista.
4. Skoðið lausnina í hettuglasinu strax með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Ef ógegnsæjar agnir sjást við skoðunina eða ef litur er óeðlilegur á ekki að nota lausnina. Látið lausnina leysast upp.

Þynning

5. Blönduðu lausnina á að þynna í 5% glúkósalausn í endanlegan styrkleika sem er 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Sjá töflu 6 fyrir ráðlagt heildarmagn til innrennslis samkvæmt þyngd sjúklings.
6. Dragið blönduðu lausnina rólega upp úr hverju hettuglasi (reiknað út frá þyngd sjúklings).
7. Bætið blönduðu lausninni rólega beint í 5% glúkósa lausnina. Forðist froðumyndun og að innrennslispokinn hristist. Komið í veg fyrir að loft komist í innrennslispokann.
8. Hvolfið eða nuddið innrennslispokann gætilega til að innihaldið blandist. Ekki hrista.
9. Til að forðast gjöf agna sem í ógáti hafa komist í lausnina þegar skammtur í bláæð var útbúinn er ráðlagt að nota 0,2 μ m síu með litla próteinbindingu í innrennslisbúnaðinn, við gjöf Nexviadyme. Þegar innrennslinu er lokið á að skola bláæðarlegginn með 5% glúkósalausn.
10. Nexviadyme innrennsli á ekki að gefa um sama bláæðarlegg og önnur lyf.

Tafla 6 – Áætlað innrennslismagn við gjöf Nexviadyme samkvæmt þyngd sjúklings við 20 og 40 mg/kg skammt

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarinnrennslismagn fyrir 20 mg/kg (ml)	Heildarinnrennslismagn fyrir 40 mg/kg (ml)
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1.000
100,1 til 120	600	1.200
120,1 til 140	700	1.400
140,1 til 160	800	1.600
160,1 til 180	900	1.800
180,1 til 200	1.000	2.000

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, sjá kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar Nexviadyme í hverju aðildarríki kemur á markaðsleyfishafi og viðkomandi yfirvöld að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar m.a. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar. Markmið með fræðsluáætluninni er að auka skilning á þjónustu fyrir eftirlit með ónæmi og til stuðnings réttri og öruggri lyfjagjöf í heimahúsi.

Í þeim aðildarríkjum þar sem Nexadyme er markaðssett á markaðsleyfishafi að tryggja að þeim heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi og gefi Nexviadyme verði séð fyrir eftirfarandi fræðslupakka sem á að dreifa til viðeigandi starfsmanna:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um þjónustu fyrir eftirlit með ónæmi og
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um innrennsli í heimahúsi

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um þjónustu fyrir eftirlit með ónæmi eiga að ná yfir eftirfarandi lykilatriði:

- Ráðleggingar um prófanir:
 - Eindregið er hvatt til þess að taka sermissýni fyrir fyrsta innrennslið sem sýnir grunnildi.
 - Fylgjast á reglulega með mótefnatíttra immúnóglóbúlíns G (IgG) og íhuga að prófa fyrir IgG-mótefni gegn lyfinu (ADA) hjá sjúklingum sem svara ekki meðferðinni.
 - Hægt er að prófa sjúklinga sem hafa fengið meðferð fyrir hamlandi mótefnum ef dregið hefur úr klínískum ávinningi þrátt fyrir áframhaldandi meðferð með Nexviadyme.
 - Íhuga ætti ónæmispróf vegna aukaverkana, þ.m.t. IgG- og immúnóglóbúlín E (IgE)- mótefni gegn lyfinu, hjá sjúklingum sem eru í hættu að fá ofnæmisviðbrögð eða hafa fengið bráðaofnæmiskast vegna Myozyme (alglucosidasa alfa).
 - Einnig ætti að íhuga ónæmispróf vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem fá meðalmikil/veruleg eða endurtekin innrennslistengd viðbrögð sem benda til ofnæmisviðbragða, bráðaofnæmiskasts.
- Upplýsingar um framkvæmd prófana hjá prófanapjónustu og samskiptaupplýsingar:
 - Upplýsingar um prófanapjónustu: aðgengileg próf, ábending fyrir prófanir, tegundir sýna, tíðni prófana, söfnunartími sýna
 - Aðferðir við prófanir: skýringarmynd fyrir heilbrigðisstarfsmenn með yfirliti yfir meginþrep fyrir þjónustu um sérhæfðar prófanir

Leiðbeiningar um innrennsli í heimahúsi fyrir heilbrigðisstarfsmenn gegna hlutverki þjálfunarskjals fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem sjá um innrennsli í heimahúsi og eiga að ná yfir eftirfarandi lykilatriði:

- Kröfur til og tilhögun innrennslis í heimahúsi m.a. útbúnaður, formedferð og bráðameðferð.
- Upplýsingar um hvernig Nexviadyme er útbúið og gefið, m.a. öll þrep í undirbúningi, blöndun, þynningu og gjöf.
- Læknisfræðilegt mat á sjúklingi áður en innrennsli í heimahúsi er hafið
- Upplýsingar um teikn og einkenni í tengslum við innrennslistengd viðbrögð og ráðlagðar aðgerðir til að ráða bót á aukaverkunum þegar einkenni koma fram.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Nexviadyme 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
avalglucosidasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg avalglucosidasa alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Glýsín
Mannitól
Pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
5 hettuglös
10 hettuglös
25 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið tafarlaust eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nexviadyme 100 mg þykknisstofn
avalglucosidasi alfa
i.v. notkun eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAD

Sanofi B.V.-NL

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nexviadyme 100 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn avalglucosidasi alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nexviadyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nexviadyme
3. Hvernig Nexviadyme er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nexviadyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nexviadyme og við hverju það er notað

Upplýsingar um Nexviadyme

Nexviadyme inniheldur ensím sem kallast avalglucosidasi alfa – það er eftirmynd náttúrulegs ensíms sem kallast sýru alfa-glucosidasi (GAA) sem skortir hjá þeim sem eru með Pompe sjúkdóm.

Notkun Nexviadyme

Nexviadyme er notað til meðferðar hjá fólki á öllum aldri með staðfesta greiningu á Pompe sjúkdómi.

Þeir sem eru með Pompe sjúkdóm hafa of lítið af ensíminu sýru alfa-glucosidasi (GAA). Þetta ensím hjálpar til við að stýra magni glýkógens (kolvetnistegund) í líkamanum. Glýkógen er orkugjafi fyrir líkamann en þegar um Pompe-sjúkdóm er að ræða safnast mikið magn glýkógens fyrir í ýmsum vöðvum og skemmir þá. Lyfið kemur í stað ensímsins sem vantar þannig að það dregur úr uppsöfnun glýkógens í líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota Nexviadyme

Ekki má nota Nexviadyme

Ef þú hefur fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð vegna avalglucosidasi alfa eða einhvers annars innihaldsefnis lyfsins (talin upp í kafla 6) og viðbrögðin komu aftur fram eftir að meðferðinni hafði verið hætt og hún síðan hafin á ný.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Nexviadyme er notað.

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef meðferð með Nexviadyme veldur:

- ofnæmisviðbrögðum m.a. bráðaofnæmiskasti (alvarleg ofnæmisviðbrögð) – sjá upplýsingar um einkenni í „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér á eftir
- innrennslitengdum viðbrögðum meðan á gjöf lyfsins stendur eða nokkrum klukkustundum eftir – sjá upplýsingar um einkenni í „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér á eftir

Láttu lækinn einnig vita ef þú ert með þrota á fótleggjum eða útbreiddan þrota á líkamanum. Læknirinn ákveður hvort hætta eigi Nexviadyme innrennsli og hefja viðeigandi meðferð. Læknirinn ákveður einnig hvort þú eigir að fá avalglucosidasa alfa áfram.

Notkun annarra lyfja samhliða Nexviadyme

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Engar upplýsingar eru um notkun Nexviadyme á meðgöngu. Þú mátt ekki fá Nexviadyme á meðgöngu nema læknirinn hafi ráðlagt það sérstaklega. Þú og læknirinn eigið að ákveða hvort þú getir notað Nexviadyme ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Nexviadyme getur haft smávægileg áhrif á hæfni til akstur og notkun véla. Þar sem greint hefur verið frá sundli, lágum blóðþrýstingi og syfju sem innrennslistengdum viðbrögðum, getur það haft áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla daginn sem innrennslið er gefið.

3. Hvernig Nexviadyme er gefið

Þér er gefið Nexviadyme undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem er með reynslu af meðferð Pompe sjúkdóms.

Hugsanlega færðu önnur lyf áður en þú færð Nexviadyme, til að draga úr sumum aukaverkunum. Til dæmis lyf eins og andhistamín, stera og hitalækkandi lyf (t.d. parasetamól).

Skammtur Nexviadyme fer eftir þyngd og er gefinn á 2 vikna fresti.

- Ráðlagður skammtur af Nexviadyme er 20 mg/kg líkamsþyngdar.

Innrennsli í heimahúsi

Læknirinn gæti íhugað að þú fái innrennsli með Nexviadyme í heimahúsi ef það þykir öruggt og án óþæginda. Ef þú færð einhverjar aukaverkanir meðan á innrennsli Nexviadyme stendur getur starfsfólkið sem sér um innrennslið heima stöðvað það og hafið viðeigandi meðferð.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Nexviadyme er gefið með dreypi í æð (innrennsli í bláæð). Það kemur sem duft sem heilbrigðisstarfsmaður blandar með sæfðu vatni og þynnir frekar með glúkósalausn áður en það er gefið sem innrennsli.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Óhóflegur innrennslishraði Nexviadyme getur valdið hitakófi.

Ef gleymist að nota Nexviadyme

Ef þú hefur misst af innrennsli skaltu hafa samband við lækinn. Ef þú ert með frekari spurningar um notkun lyfsins skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins.

Ef hætt er að nota Nexviadyme

Leitaðu til læknisins ef þú vilt hætta meðferð með Nexviadyme. Einkenni sjúkdómsins geta versnað ef meðferðinni er hætt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aukaverkanir koma aðallega fram meðan á innrennsli með Nexviadyme stendur eða skömmu síðar. Þú verður tafarlaust að láta lækinn vita ef þú færð innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð. Læknirinn gefur þér hugsanlega lyf fyrir innrennslið til þess að koma í veg fyrir þessi viðbrögð.

Innrennslistengd viðbrögð

Meirihluti innrennslistengdra viðbragða eru væg eða í meðallagi mikil. Einkenni innrennslistengdra viðbragða eru m.a. óþægindi fyrir brjósti, hækkaður blóðþrýstingur, aukinn hjartsláttur, hrollur, hósti, niðurgangur, þreyta, höfuðverkur, flensulík veikindi, ógleði, uppköst, rauð augu, verkur í hand- og fótleggjum, húðroði, kláði í húð, útbrot og ofsakláði.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið einkenni eins og öndunarerfiðleikar, þynsli fyrir brjósti, hitaroði í andliti og/eða hálsi, hósti, sundl, ógleði, roði á lófum og fótum, kláði í lófum og fótum, þroti á neðri vör og tungu, súrefnissnautt blóð og útbrot.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ofnæmi
- Höfuðverkur
- Ógleði
- Kláði í húð
- Útbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bráðaofnæmiskast (alvarleg ofnæmisviðbrögð)
- Sundl
- Syfja
- Skjálfti
- Sviðatilfinning
- Rauð augu
- Kláði í augum
- Bólga í augnlokum
- Hraður hjartsláttur
- Roðakast
- Blóðþrýstingshækkun
- Blóðþrýstingslækkun
- Blámi á húð og vörum
- Hitakóf
- Föl húð
- Hósti
- Öndunarerfiðleikar
- Erting í hálsi
- Verkur í munni og koki
- Niðurgangur
- Uppköst
- Þroti á vörum
- Þroti í tungu
- Verkur í kvið
- Verkur ofarlega í kvið
- Meltingartruflun
- Ofsakláði
- Roði á höndum
- Húðroði
- Rauð útbrot

- Mikil svitamyndun
- Kláðaútbrot
- Húðskellur
- Sinadráttur
- Vöðvaverkur
- Verkur í hand- eða fótlegg
- Verkur í síðu
- Þreyta
- Hrollur
- Hiti
- Óþægindi fyrir brjósti
- Verkur
- Flensulík veikindi
- Verkur á stungustað
- Súrefnissnautt blóði
- Máttleysi
- Þroti í andliti
- Hita- eða kuldatilfinning

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í augum
- Dofi eða náladofi
- Aukið táraflæði
- Aukaslög
- Hröð öndun
- Þroti í koki
- Dofi í munni, tungu eða vörum
- Fiðringur í munni, tungu eða vörum
- Kyngingarerfiðleikar
- Þroti í húð
- Mislitun húðar
- Verkur í andliti
- Aukinn líkamshiti
- Leki frá stungustað út í vef
- Liðverkur á stungustað
- Útbrot á stungustað
- Viðbrögð á stungustað
- Kláði á stungustað
- Staðbundinn bjúgur
- Þroti í hand- og fótleggjum
- Óeðlilegt öndunarhljóð (másandi öndun)
- Blóðpróf benda til bólgu
- Minnkuð tilfinning fyrir snertingu, verk og hita
- Óþægindi í munni (m.a. sviðatilfinning í vörum)

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum voru svipaðar þeim sem komu fram hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nexviadyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Blönduð lausn:

Eftir blöndun er ráðlagt að þynna lausnina tafarlaust. Blandaða lausn má geyma í allt að 24 klst. í kæli við 2 til 8°C.

Þynnt lausn:

Eftir þynningu er ráðlagt að nota lausnina tafarlaust. Þynnta lausn má geyma í 24 klst. við 2°C til 8°C og síðan í 9 klst. við stofuhita (við allt að 25°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nexviadyme inniheldur

Virka efnið er avalglucosidasi alfa. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg af avalglucosidasa alfa. Eftir blöndun inniheldur lausnin 10 mg avalglucosidasa alfa í hverjum ml og eftir þynningu er styrkurinn á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.

Önnur innihaldsefni eru:

- Histidín
- Histidín hýdróklóríð einhýdrat
- Glýsín
- Mannítól
- Pólýsorbit 80

Lýsing á útliti Nexviadyme og pakkningastærðir

Avalglucosidasa alfa er stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn í hettuglasi (100 mg/hettuglas). Hver pakkning inniheldur 1, 5, 10, eða 25 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Duftið er hvítt eða fölgult. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus eða fölgul. Blönduðu lausnina þarf að þynna frekar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun

Við blöndun á að vinna með smitgát.

1. Fjöldi hettuglasa sem á að blanda er ákvarðaður út frá þyngd hvers sjúklings og ráðlögðum skammti 20 mg/kg eða 40 mg/kg.
Þyngd sjúklings (kg) x skammtur (mg/kg) = skammtur sjúklings (í mg). Skammtur sjúklings (í mg) deilt með 100 mg/hettuglas = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi hettuglasa felur í sér hluta af hettuglasi á að námunda upp að næstu heilu tölu.
Dæmi: Þyngd sjúklings (16 kg) x skammtur (20 mg/kg) = skammtur sjúklings (320 mg).
320 mg deilt með 100 mg/hettuglas = 3,2 hettuglös; þess vegna á að blanda 4 hettuglös.
Dæmi: Þyngd sjúklings (16 kg) x skammtur (40 mg/kg) = skammtur sjúklings (640 mg).
640 mg deilt með 100 mg/hettuglas = 6,4 hettuglös; þess vegna á að blanda 7 hettuglös.
2. Takið þann fjölda hettuglasa sem þarf fyrir innrennslið úr kæli og setjið til hliðar í u.þ.b. 30 mínútur til þess að þau nái stofuhita.
3. Blandið hvert hettuglas með því að dæla rólega 10,0 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas. Hvert hettuglas gefur 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Forðist að sæfða vatnið lendi með krafti á duftinu og forðist froðumyndun. Þetta er gert með því að bæta vatninu út í hliðar hettuglassins í dropatali en ekki beint á frostþurrkuðu kökuna. Hallið hettuglasinu og veltið gætilega. Ekki hvolfa því, sveifla eða hrista.
4. Skoðið lausnina í hettuglasinu strax með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Ef ógegnsæjar agnir sjást við skoðunina eða ef litur er óeðlilegur á ekki að nota lausnina. Látið lausnina leysast upp.

Þynning

1. Blönduðu lausnina á að þynna í 5% glúkósalausn í endanlegan styrkleika sem er 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Sjá töflu 1 fyrir ráðlagt heildarmagn til innrennslis samkvæmt þyngd sjúklings.
2. Dragið blönduðu lausnina rólega upp úr hverju hettuglasi (reiknað út frá þyngd sjúklings).
3. Bætið blönduðu lausninni rólega beint í 5% glúkósa lausnina. Forðist froðumyndun og að innrennslispokinn hristist. Komið í veg fyrir að loft komist í innrennslispokann.
4. Hvolfið eða nuddið innrennslispokann gætilega til að innihaldið blandist. Ekki hrista.
5. Til að forðast gjöf agna sem í ógáti hafa komist í lausnina þegar skammtur í bláæð var útbúinn, er ráðlagt að nota 0,2 µm síu með litla próteinbindingu í innrennslisbúnaðinn, við gjöf Nexviadyme. Þegar innrennslinu er lokið á að skola bláæðarlegginn með 5% glúkósalausn.
6. Nexviadyme innrennsli á ekki að gefa um sama bláæðarlegg og önnur lyf.

Tafla 1: Áætlað innrennslismagn við gjöf Nexviadyme samkvæmt þyngd sjúklings við 20 mg/kg og 40 mg/kg skammt

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarinnrennslismagn fyrir 20 mg/kg (ml)	Heildarinnrennslismagn fyrir 40 mg/kg (ml)
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1.000
100,1 til 120	600	1.200
120,1 til 140	700	1.400
140,1 til 160	800	1.600
160,1 til 180	900	1.800
180,1 til 200	1.000	2.000

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Innrennsli í heimahúsi

Íhuga má innrennsli með Nexviadyme í heimahúsi hjá sjúklingum sem þola innrennslið vel og hafa verið án meðalmikilla eða verulegra innrennslistengdra viðbragða í nokkra mánuði. Ákvörðun um innrennsli í heimahúsi á að vera að undangengnu mati á sjúklingi og samkvæmt ráðleggingum meðferðarlæknis. Taka þarf aðra undirliggjandi sjúkdóma til greina og hæfni sjúklings til að fylgja kröfum sem gerðar eru vegna heimainnrennslis við mat á því hvort sjúklingur sé gjaldgengur fyrir heimainnrennsli. Eftirfarandi viðmið þarf að hafa í huga:

- Sjúklingurinn má ekki vera með samhliða sjúkdóm sem getur haft áhrif á getu sjúklings til að þola innrennslið samkvæmt mati læknisins.
- Ástand sjúklingsins er talið læknisfræðilega stöðugt. Ítarlegu mati á að verða lokið áður en innrennsli í heimahúsi er hafið.
- Sjúklingurinn verður að hafa fengið Nexviadyme innrennsli í nokkra mánuði undir eftirliti læknis sem er sérfræðingur í meðferð sjúklinga með Pompe sjúkdóm, t.d. á sjúkrahúsi eða öðrum viðeigandi stað fyrir göngudeildarsjúklinga. Gögn sem staðfesta endurtekið innrennsli sem þolist vel án innrennslistengdra viðbragða eða með væg innrennslistengd viðbrögð sem stjórn hefur náðst á með forgjafarlyfjum er forsenda þess að hefja innrennsli heima.
- Sjúklingurinn verður að vilja og vera fær um að fylgja verklagi við innrennsli heima.
- Uppbygging innrennslis heima, birgðir og verlag þ.m.t. þjálfun verður að vera föst í sessi og tiltæk fyrir heilbrigðisstarfsmanninn. Heilbrigðisstarfsmaðurinn á að vera á staðnum allan þann tíma sem á innrennsli heima stendur og í ákveðinn tíma að því loknu en það fer eftir þoli sjúklings áður en heimainnrennsli var hafið.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á innrennsli heima stendur á að stöðva innrennslið tafarlaust og hefja viðeigandi aðgerðir. Hugsanlega þurfa næstu innrennsli að fara fram á sjúkrahúsi eða á viðeigandi stað fyrir göngudeildarsjúklinga þangað til engar slíkar aukaverkanir eru til staðar. Ekki má breyta skammti og innrennslishraða án samráðs við meðferðarlækninn.