

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexviadyme 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di avalglucosidasi alfa.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene un volume estraibile totale di 10 mL a una concentrazione di 10 mg di avalglucosidasi alfa* per mL.

*Avalglucosidasi alfa è una α -glucosidasi acida umana prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule di ovaio di criceto cinese (*Chinese hamster ovary cells*, CHO), successivamente coniugata con circa 7 strutture di esamannosio (ciascuna contenente due porzioni terminali di mannosio-6-fosfato (*mannose-6-phosphate*, M6P) a residui di acido sialico ossidato sulla molecola, aumentando così i livelli di bis-M6P.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

Polvere liofilizzata di colore da bianco a giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nexviadyme (avalglucosidasi alfa) è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α -glucosidasi acida).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nexviadyme deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Pompe o da altre patologie metaboliche o neuromuscolari ereditarie.

Posologia

I pazienti possono essere pretrattati con antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi per prevenire o ridurre le reazioni allergiche.

La dose raccomandata di avalglucosidasi alfa è di 20 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 2 settimane.

Aggiustamento della posologia per pazienti con IOPD

Per i pazienti IOPD (malattia di Pompe a esordio infantile) in trattamento con 20 mg/kg, che non manifestano un miglioramento o che presentano una risposta insufficiente nella funzione cardiaca, respiratoria e/o motoria, deve essere preso in considerazione un aumento della dose a 40 mg/kg a settimane alterne in assenza di problemi di sicurezza (ad es. ipersensibilità severa, reazioni anafilattiche o rischio di sovraccarico di liquidi).

Nei pazienti che non tollerano avalglucosidasi alfa a 40 mg/kg a settimane alterne (ad es. ipersensibilità severa, reazioni anafilattiche o rischio di sovraccarico di liquidi), considerare di ridurre la dose a 20 mg/kg a settimane alterne (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti >65 anni.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di avalglucosidasi alfa in pazienti con compromissione epatica non sono state valutate e non può essere raccomandata alcuna posologia specifica per questi pazienti.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. La sicurezza e l'efficacia di avalglucosidasi alfa in pazienti con compromissione renale moderata e severa non sono state valutate e non può essere raccomandata alcuna posologia specifica per questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (pazienti di età pari o inferiore a 6 mesi)

La sicurezza e l'efficacia di avalglucosidasi alfa nei bambini di età pari o inferiore a 6 mesi non sono ancora state stabilite. Non sono disponibili dati in pazienti di età pari o inferiore a 6 mesi.

Modo di somministrazione

I flaconcini di Nexviadyme sono solo monouso e il medicinale deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

L'infusione va somministrata in modo incrementale in base alla risposta e al comfort del paziente. Si consiglia di iniziare l'infusione a una velocità iniziale di 1 mg/kg/ora con un graduale aumento ogni 30 minuti in assenza di segni di reazioni associate all'infusione (IAR), in conformità alla Tabella 1. I segni vitali devono essere ottenuti a ogni fase, prima di aumentare la velocità di infusione.

Tabella 1. Programma della velocità di infusione

Dose raccomandata		Velocità di infusione (mg/kg/ora)					Durata approssimativa (ore)
		fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	fase 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	da 4 a 5
40 mg/kg	Processo in 4 fasi	1	3	5	7	NA	7
	Processo in 5 fasi ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Per i pazienti con una dose raccomandata di 20 mg/kg e peso corporeo compreso tra 1,25–5 kg è possibile applicare una velocità di infusione massima di 4,8 mg/kg/ora.

^b Per i pazienti IOPD che non hanno ottenuto miglioramenti, si raccomanda un aumento della dose a 40 mg/kg a settimane alterne. Per un peso corporeo compreso tra 1,25-5 kg è possibile applicare una velocità di infusione massima di 9,6 mg/kg/ora.

In caso di anafilassi o reazione di ipersensibilità severa o reazioni correlate alle infusioni severe, la somministrazione di Nexviadyme deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un

trattamento medico appropriato. In caso di reazioni da ipersensibilità o IAR da lievi a moderate, la velocità di infusione può essere ridotta o temporaneamente sospesa e/o avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4).

I sintomi possono persistere nonostante la sospensione temporanea dell'infusione; pertanto, il medico deve attendere almeno 30 minuti ai fini della risoluzione dei sintomi delle reazioni prima di decidere di interrompere l'infusione per il resto della giornata. Se i sintomi scompaiono, la velocità di infusione deve essere ripresa per 30 minuti a una velocità pari alla metà o inferiore alla velocità alla quale si sono verificate le reazioni, seguita da un aumento della velocità di infusione del 50% per 15–30 minuti. Se i sintomi non si ripresentano, la velocità di infusione deve essere aumentata alla velocità alla quale si sono verificate le reazioni e considerare di continuare ad aumentare la velocità in modo graduale fino a raggiungere la velocità massima.

Infusione domiciliare

L'infusione domiciliare di Nexviadyme può essere presa in considerazione per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di IAR moderate o severe per alcuni mesi. La decisione di procedere all'infusione domiciliare per un paziente deve essere presa previa valutazione e raccomandazione del medico. Quando si valuta l'idoneità del paziente a ricevere l'infusione domiciliare, occorre tenere in considerazione le comorbidità di base e la capacità di aderire ai requisiti dell'infusione domiciliare. Devono essere considerati i seguenti criteri:

- il paziente non deve presentare alcuna condizione concomitante in corso che, a giudizio del medico, possa influire sulla capacità del paziente di tollerare l'infusione
- il paziente è considerato clinicamente stabile. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare deve essere effettuata una valutazione completa
- il paziente deve avere ricevuto infusioni di Nexviadyme per alcuni mesi sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con malattia di Pompe e ciò può avvenire in un ospedale o in un altro contesto appropriato di cure ambulatoriali. La documentazione di un modello di infusioni ben tollerate in assenza di IAR o in presenza di IAR lievi che siano state controllate mediante premedicazione è un prerequisito per l'inizio dell'infusione domiciliare
- il paziente deve essere d'accordo ad eseguire il trattamento a casa e deve essere in grado di attenersi alle procedure di infusione domiciliare
- è necessario definire e mettere a disposizione dell'operatore sanitario le infrastrutture, le risorse e le procedure per l'infusione domiciliare, inclusa la formazione. L'operatore sanitario deve essere sempre disponibile durante l'intera durata dell'infusione domiciliare e per un periodo di tempo specificato dopo l'infusione, a seconda della tolleranza del paziente prima di iniziare l'infusione domiciliare.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, la procedura di infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Le infusioni successive possono dover essere effettuate in ospedale o in un contesto ambulatoriale adeguato fino al momento in cui non si verificherà alcuna reazione avversa. La dose e la velocità di infusione non devono essere modificate senza consultare il medico responsabile.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 quando il rechallenge non ha avuto successo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità (inclusa anafilassi)

Reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, sono state segnalate in pazienti trattati con Nexviadyme (vedere paragrafo 4.8).

Durante la somministrazione di Nexviadyme, devono essere prontamente disponibili adeguate misure di supporto medico, tra cui apparecchiature per la rianimazione cardiopolmonare, specialmente per i pazienti con ipertrofia cardiaca e i pazienti con funzione respiratoria significativamente compromessa.

In caso di severa ipersensibilità o anafilassi, Nexviadyme deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. Devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici della risomministrazione di Nexviadyme in seguito ad anafilassi o severa reazione di ipersensibilità. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a rechallenge utilizzando velocità di infusione più lente con una dose inferiore rispetto alla dose raccomandata. Nei pazienti con ipersensibilità severa, può essere presa in considerazione la procedura di desensibilizzazione a Nexviadyme. Se si decide di somministrare nuovamente il medicinale, prestare estrema cautela e accertarsi di avere a disposizione le opportune misure di rianimazione. Una volta che un paziente tollera l'infusione, la dose può essere aumentata per raggiungere la dose approvata.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità lievi o moderate, la velocità di infusione può essere ridotta o sospesa temporaneamente.

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Negli studi clinici, le IAR sono state segnalate in qualsiasi momento durante e/o entro poche ore dopo l'infusione di Nexviadyme e sono risultate essere più probabili con velocità di infusione più elevate (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una malattia acuta di base al momento dell'infusione di Nexviadyme sembrano essere a maggior rischio di IAR. I pazienti affetti da malattia di Pompe in stadio avanzato possono presentare compromissione della funzione cardiaca e respiratoria, con potenziale predisposizione a un maggiore rischio di severe complicanze in seguito a IAR. Per prevenire o ridurre le IAR possono essere somministrati antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi. Tuttavia, le IAR possono comunque verificarsi nei pazienti che abbiano ricevuto il pretrattamento.

In caso di IAR severe, deve essere presa in considerazione l'interruzione immediata della somministrazione di Nexviadyme e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. Devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici della risomministrazione di Nexviadyme in seguito a IAR severe. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a rechallenge utilizzando velocità di infusione più lente con una dose inferiore rispetto alla dose raccomandata. Una volta che un paziente tollera l'infusione, la dose può essere aumentata per raggiungere la dose approvata. Se si verificano IAR lievi o moderate indipendentemente dal pretrattamento, la riduzione della velocità di infusione o la sospensione temporanea dell'infusione può migliorare i sintomi (vedere paragrafo 4.8).

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) emergenti dal trattamento sono stati segnalati sia nei pazienti naïve al trattamento (95%) sia nei pazienti già trattati (62%) (vedere paragrafo 4.8).

Le IAR e le reazioni di ipersensibilità possono verificarsi indipendentemente dallo sviluppo di ADA. La maggior parte delle IAR e delle reazioni di ipersensibilità erano lievi o moderate e sono state gestite con pratiche cliniche standard. Negli studi clinici, lo sviluppo di ADA non ha influito sull'efficacia clinica (vedere paragrafo 4.8).

Nell'eventualità che i pazienti non rispondano alla terapia, è possibile considerare un esame degli ADA. Possono essere presi in considerazione test immunologici guidati dagli eventi avversi, tra cui ADA IgG e IgE, per i pazienti che presentano un rischio di reazione allergica o una precedente reazione anafilattica ad alglucosidasi alfa.

Per informazioni sul programma di servizi di Sanofi Speciality Care, contattare il rappresentante locale di Sanofi o Sanofi EU Medical Services.

Rischio di insufficienza cardiorespiratoria acuta

Occorre prestare attenzione quando si somministra Nexviadyme a pazienti sensibili a un sovraccarico di volume di liquidi o a pazienti con malattia respiratoria acuta di base o compromissione delle funzioni cardiaca e/o respiratoria, per i quali sia indicata una limitazione dell'apporto di liquidi. Questi pazienti possono essere a rischio di riacutizzazione grave del proprio stato cardiaco o respiratorio durante l'infusione. Durante l'infusione di Nexviadyme devono essere prontamente disponibili adeguate misure di supporto e monitoraggio medico e alcuni pazienti possono richiedere tempi di osservazione prolungati che devono basarsi sulle esigenze individuali del paziente.

Aritmia cardiaca e morte improvvisa durante l'anestesia generale per il posizionamento di catetere venoso centrale

È necessario procedere con cautela durante la somministrazione dell'anestesia generale per il posizionamento di un catetere venoso centrale o per altre procedure chirurgiche nei pazienti affetti da IOPD associata a ipertrofia cardiaca.

Casi di aritmia cardiaca, tra cui fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare e bradicardia con conseguente arresto cardiaco o morte, o richiedente rianimazione o defibrillazione cardiaca, sono stati associati all'uso dell'anestesia generale nei pazienti affetti da IOPD associata a ipertrofia cardiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Poiché si tratta di una proteina umana ricombinante, avalglucosidasi alfa è un candidato improbabile per le interazioni farmacologiche mediate dal citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Nexviadyme in donne in gravidanza non sono disponibili. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti di tossicità riproduttiva. Gli effetti fetali indiretti nei topi sono stati considerati correlati a una risposta anafilattica ad avalglucosidasi alfa (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non è possibile trarre conclusioni circa l'eventuale sicurezza di Nexviadyme durante la gravidanza. Nexviadyme deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

Allattamento

Non si dispone di dati sulla presenza di Nexviadyme nel latte materno o sugli effetti di Nexviadyme sulla produzione di latte materno o sul neonato allattato al seno. Non è possibile trarre conclusioni circa l'eventuale sicurezza di Nexviadyme durante l'allattamento. Nexviadyme deve essere usato durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, inclusi quelli per il bambino allattato al seno (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti che Nexviadyme può provocare sulla fertilità umana. Gli studi sui topi non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nexviadyme può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché capogiro, ipotensione e sonnolenza sono stati segnalati come IAR, ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari il giorno dell'infusione (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi segnalate nei pazienti trattati con Nexviadyme sono state sofferenza respiratoria e brividi nell'1,4% dei pazienti e cefalea, dispnea, ipossia, edema della lingua, nausea, prurito, orticaria, alterazione del colore della pelle, fastidio al torace, piressia, pressione arteriosa aumentata o diminuita, temperatura corporea aumentata, frequenza cardiaca aumentata e saturazione di ossigeno diminuita nello 0,7% dei pazienti. Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità nel 60,6% dei pazienti, anafilassi nel 2,8% e IAR nel 39,4% dei pazienti. In totale il 4,9% dei pazienti trattati con Nexviadyme negli studi clinici ha interrotto definitivamente il trattamento, il 2,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa dei seguenti eventi considerati correlati a Nexviadyme: sofferenza respiratoria, fastidio al torace, capogiro, tosse, nausea, rossore, iperemia oculare, orticaria ed eritema.

Le reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reactions*, ADR) più frequentemente segnalate (>5%) sono state prurito (13,4%), nausea (12%), cefalea (10,6%), eruzione cutanea (10,6%), orticaria (8,5%), brividi (7,7%), stanchezza (7,7%), ed eritema (5,6%).

L'analisi di sicurezza aggregata di 4 studi clinici (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO e LTS13769/NEO-EXT) ha incluso un totale di 142 pazienti (118 pazienti adulti e 24 pediatrici (1 paziente pediatrico arruolato direttamente nel periodo di estensione in aperto dello Studio 1)) trattati con Nexviadyme. Le ADR segnalate in pazienti trattati con Nexviadyme nell'analisi aggregata degli studi clinici sono elencate nella Tabella 2.

Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi, presentate per categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Data la numerosità ridotta di pazienti, una reazione avversa da farmaco segnalata in 2 pazienti viene classificata come comune. Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse che si verificano in pazienti trattati con Nexviadyme in un'analisi aggregata degli studi clinici (N=142)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Congiuntivite
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune Comune	Ipersensibilità Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune Comune Comune Comune Non comune	Cefalea Capogiro Tremore Sonnolenza Sensazione di bruciore Parestesia
Patologie dell'occhio	Comune Comune Comune Comune Non comune	Iperemia oculare Iperemia della congiuntiva Prurito oculare Edema della palpebra Lacrimazione aumentata
Patologie cardiache	Comune Non comune	Tachicardia Extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	Comune Comune Comune Comune Comune Comune	Iperensione Rossore Ipotensione Cianosi Vampata di calore Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune	Tosse Dispnea Sofferenza respiratoria Irritazione della gola Dolore orofaringeo Tachipnea Edema della laringe
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune	Nausea Diarrea Vomito Tumefazione del labbro Lingua tumefatta Dolore addominale Dolore addominale superiore Dispepsia Ipoestesia orale Parestesia orale Disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune	Prurito Eruzione cutanea Orticaria Eritema Eritema palmare Iperidrosi Esantema eritematoso Eruzione cutanea pruriginosa Placca cutanea Angioedema Alterazione del colore della pelle

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Comune Comune Comune	Spasmi muscolari Mialgia Dolore a un arto Dolore al fianco
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune	Stanchezza Brividi Fastidio al torace Dolore Malattia simil-influenzale Dolore in sede di infusione Piressia Astenia Edema della faccia Sensazione di freddo Sensazione di caldo Lentezza Dolore della faccia Ipertermia Stravaso in sede di infusione Dolore articolare in sede di infusione Eruzione cutanea in sede di infusione Reazione in sede di infusione Orticaria in sede di infusione Edema localizzato Tumefazione periferica
Esami diagnostici	Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non comune	Pressione arteriosa aumentata Saturazione di ossigeno diminuita Temperatura corporea aumentata Frequenza cardiaca aumentata Rumori respiratori anormali Fattore del complemento aumentato Livello degli immunocomplessi aumentato

La Tabella 2 include gli eventi avversi correlati al trattamento considerati correlati plausibilmente da un punto di vista biologico ad alglucosidasi alfa in base all'RCP di alglucosidasi alfa.

In uno studio comparativo, EFC14028/COMET, 100 pazienti affetti da LOPD (malattia di Pompe a esordio tardivo) di età compresa tra 16 e 78 anni naïve alla terapia enzimatica sostitutiva sono stati trattati con 20 mg/kg di Nexviadyme (n=51) o 20 mg/kg di alglucosidasi alfa (n=49). Durante il periodo di controllo attivo in doppio cieco di 49 settimane, sono state segnalate reazioni avverse gravi nel 2% dei pazienti trattati con Nexviadyme e nel 6,1% dei pazienti trattati con alglucosidasi alfa. In totale l'8,2% dei pazienti trattati con alglucosidasi alfa nello studio ha interrotto definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse; nessuno dei pazienti del gruppo Nexviadyme ha interrotto definitivamente il trattamento. Le ADR segnalate più frequentemente (>5%) in pazienti trattati con Nexviadyme sono state cefalea, nausea, prurito, orticaria e stanchezza.

I 95 pazienti che hanno partecipato al periodo di estensione in aperto di EFC14028/COMET erano composti da 51 pazienti che hanno continuato il trattamento con Nexviadyme e 44 pazienti che sono passati da alglucosidasi alfa a Nexviadyme.

Durante il periodo di estensione in aperto, sono state segnalate reazioni avverse gravi da 3 (5,8%) pazienti che hanno continuato il trattamento con Nexviadyme per tutta la durata dello studio e da 3 (6,8 4,5%) pazienti che sono passati a Nexviadyme. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (>5%) dai pazienti che hanno continuato il trattamento con Nexviadyme per tutta la durata dello studio sono state nausea, brividi, eritema, prurito e orticaria. Le reazioni avverse più frequentemente riportate (>5%) dai pazienti che sono passati a Nexviadyme sono state prurito, eruzione cutanea, cefalea, nausea, brividi, stanchezza, e orticaria.

Nessuna reazione avversa o IAR è stata riportata dall'ulteriore paziente pediatrico arruolato direttamente nel periodo di estensione in aperto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità (inclusa anafilassi)

In un'analisi di sicurezza aggregata, 86 pazienti su 142 (60,6%) hanno manifestato reazioni di ipersensibilità, inclusi 7 pazienti su 142 (4,9%) che hanno segnalato severe reazioni di ipersensibilità e 4 pazienti su 142 (2,8%) che hanno manifestato anafilassi. Alcune delle reazioni di ipersensibilità erano IgE mediate. I segni e i sintomi dell'anafilassi includevano edema della lingua, ipotensione, ipossia, sofferenza respiratoria, oppressione toracica, edema generalizzato, rossore generalizzato, sensazione di caldo, tosse, capogiro, disartria, tensione della gola, disfagia, nausea, arrossamento dei palmi delle mani, tumefazione del labbro inferiore, rumori respiratori diminuiti, arrossamento dei piedi, lingua tumefatta, palmi delle mani e piante dei piedi pruriginosi e desaturazione di ossigeno. I sintomi delle reazioni di ipersensibilità gravi includevano edema della lingua, insufficienza respiratoria, sofferenza respiratoria, edema generalizzato, eritema, orticaria ed eruzione cutanea.

Reazioni associate all'infusione (IAR)

In un'analisi di sicurezza aggregata, le IAR sono state segnalate in circa 56 pazienti su 142 (39,4%) trattati con avalglucosidasi alfa negli studi clinici. Sono state segnalate IAR severe in 6 pazienti su 142 (4,2%), inclusi sintomi di sofferenza respiratoria, ipossia, fastidio al torace, edema generalizzato, edema della lingua, disfagia, nausea, eritema, orticaria e pressione arteriosa aumentata o diminuita. Le IAR segnalate in più di 1 paziente includevano sofferenza respiratoria, fastidio al torace, dispnea, tosse, saturazione di ossigeno diminuita, irritazione della gola, dispepsia, nausea, vomito, diarrea, tumefazione del labbro, lingua tumefatta, eritema, eritema palmare, eruzione cutanea, esantema eritematoso, prurito, orticaria, iperidrosi, placca cutanea, iperemia oculare, edema della palpebra, edema della faccia, pressione arteriosa aumentata o diminuita, tachicardia, cefalea, capogiro, tremore, sensazione di bruciore, dolore (incluso dolore a un arto, dolore addominale superiore, dolore orofaringeo, e dolore al fianco), sonnolenza, lentezza, stanchezza, piressia, malattia simil-influenzale, brividi, rossore, sensazione di caldo o freddo, cianosi e pallore. La maggior parte delle IAR è stata valutata come da lieve a moderata.

Nello studio comparativo EFC14028/COMET, un numero inferiore di pazienti affetti da LOPD nel gruppo trattato con avalglucosidasi alfa ha segnalato almeno 1 IAR (13/51 [25,5%]) rispetto al gruppo trattato con alglucosidasi alfa (16/49 [32,7%]). Le IAR gravi non sono state segnalate nei pazienti inclusi nel gruppo avalglucosidasi alfa e sono state segnalate in 2 pazienti nel gruppo alglucosidasi alfa (capogiro, compromissione della visione, ipotensione, dispnea, sudore freddo e brividi). Le IAR emergenti dal trattamento più frequentemente segnalate (>2 pazienti) nel gruppo avalglucosidasi alfa erano prurito (7,8%) e orticaria (5,9%), mentre nel gruppo alglucosidasi alfa erano nausea (8,2%), prurito (8,2%) e rossore (6,1%). La maggior parte delle IAR segnalate in 7 (13,7%) pazienti era di gravità lieve nel gruppo avalglucosidasi alfa e in 10 (20,4%) pazienti nel gruppo alglucosidasi alfa.

Durante il periodo di estensione in aperto, sono state segnalate IAR in 12 (23,5%) pazienti che hanno continuato il trattamento con Nexviadyme per tutta la durata dello studio; le IAR segnalate in più di 1 paziente sono state nausea, brividi, eritema, prurito, piressia, orticaria, eruzione cutanea e iperemia oculare. Le IAR sono state segnalate in 22 (50%) pazienti che sono passati a Nexviadyme; le IAR riportate in più di 1 paziente sono state prurito, cefalea, eruzione cutanea, nausea, brividi, stanchezza, orticaria, sofferenza respiratoria, sensazione di freddo, fastidio al torace, eritema, esantema eritematoso, esantema pruriginoso, placca cutanea sensazione di bruciore, e gonfiore alle labbra e alla lingua. Il numero di IAR in entrambi i gruppi è diminuito nel tempo.

Immunogenicità

L'incidenza della risposta degli ADA ad avalglucosidasi alfa nei pazienti con malattia di Pompe trattati con Nexviadyme è mostrata nella Tabella 3. Il tempo mediano alla sieroconversione era di 8,3 settimane.

Nei pazienti adulti naïve al trattamento, la comparsa di IAR è stata osservata sia nei pazienti ADA-positivi sia in quelli ADA-negativi. È stato osservato un aumento dell'incidenza di IAR e ipersensibilità con titoli di IgG-ADA più elevati. Nei pazienti naïve al trattamento, è stata osservata una tendenza all'aumento dell'incidenza di IAR con titoli di ADA crescenti e l'incidenza maggiore di IAR (69,2%) è stata segnalata nel titolo di picco più elevato di ADA ≥ 12.800 , rispetto a un'incidenza del 33,3% nei pazienti con titolo di ADA intermedio compreso tra 1.600 e 6.400, un'incidenza del 14,3% nei soggetti con titolo di ADA basso compreso tra 100 e 800 e un'incidenza del 33,3% nei pazienti con ADA negativi. Nella terapia enzimatica sostitutiva (ERT) utilizzata nei pazienti adulti, IAR e ipersensibilità si sono manifestate maggiormente nei pazienti che hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento rispetto ai pazienti che erano ADA negativi. Un (1) paziente naïve al trattamento e 1 paziente già trattato hanno sviluppato anafilassi. Le insorgenze di IAR sono risultate essere simili tra i pazienti pediatrici con stato ADA-positivo e ADA-negativo. Un paziente pediatrico già trattato ha sviluppato anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio clinico EFC14028/COMET, 81 pazienti su 96 (84,4%) hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato un titolo ADA nell'intervallo da basso a intermedio, con 7 pazienti che hanno segnalato titoli anticorpali sostenuti elevati (*High Sustained Antibody Titers*, HSAT) contro Nexviadyme. La valutazione della reattività crociata degli ADA alla settimana 49 ha mostrato che 3 (5,9%) pazienti hanno generato anticorpi che erano cross-reattivi ad alglucosidasi alfa e a Nexviadyme. Tra i pazienti ad alto titolo, è stato osservato un impatto variabile su farmacocinetica (PK), farmacodinamica (PD) e misure di efficacia, tuttavia, nella maggior parte dei pazienti non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo degli ADA sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 3. Incidenza di ADA emergenti dal trattamento nella popolazione di pazienti affetti da LOPD e IOPD

	Nexviadyme			
	Pazienti naïve al trattamento ADA per avalglucosidasi alfa ^a	Pazienti già trattati ^b ADA per avalglucosidasi alfa		
	Adulti 20 mg/kg a settimane alterne (N=62) N (%)	Adulti 20 mg/kg a settimane alterne (N=58) N (%)	Pazienti pediatrici 20 mg/kg a settimane alterne (N=6) N (%)	Pazienti pediatrici 40 mg/kg a settimane alterne (N=16) N (%)
ADA al basale	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
ADA emergenti dal trattamento	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Anticorpi neutralizzanti				
Entrambi i tipi di NAb	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Inibizione dell'attività enzimatica, soltanto	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Inibizione della captazione enzimatica, soltanto	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Include due pazienti pediatrici

^b I pazienti precedentemente trattati hanno ricevuto un trattamento con alglucosidasi alfa prima o durante lo studio clinico entro un intervallo di 0,9-9,9 anni per i pazienti adulti e 0,6 - 11,8 anni per i pazienti pediatrici

^c Non determinato

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse da farmaci riportate dagli studi clinici nella popolazione pediatrica (19 pazienti pediatrici affetti da IOPD di età compresa tra 1 e 12 anni (età media di 6,8) e due pazienti pediatrici (9 e 16 anni) affetti da LOPD) erano simili a quelle riportate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.*

4.9 Sovradosaggio

Una velocità di infusione eccessiva di Nexviadyme può provocare vampate di calore. In uno studio clinico, i pazienti pediatrici hanno ricevuto dosi fino a 40 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane e non sono stati identificati segni e sintomi specifici in seguito a dosi più elevate. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prodotti per tratto alimentare e metabolismo – enzimi.

Codice ATC: A16AB22.

Meccanismo d'azione

Avalglucosidasi alfa è un α -glucosidasi acida umana ricombinante (rhGAA) che apporta una fonte esogena di GAA. Avalglucosidasi alfa è una modifica dell'alglucosidasi alfa in cui circa 7 strutture di esamannosi contenenti ciascuna 2 frazioni terminali di mannosio-6-fosfato (bis-M6P) sono coniugate a residui di acido sialico ossidato sull'alglucosidasi alfa. Avalglucosidasi alfa presenta un aumento del mannosio-6-fosfato (M6P) 15 volte maggiore rispetto ad alglucosidasi alfa. È stato dimostrato che il legame con i recettori del M6P sulla superficie cellulare avviene tramite gruppi di carboidrati presenti sulla molecola di GAA, che viene quindi interiorizzata e trasportata nei lisosomi, dove subisce una scissione proteolitica che si traduce in una maggiore attività enzimatica nella degradazione del glicogeno.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti affetti da LOPD

Lo studio 1, EFC14028/COMET, era uno studio multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di Nexviadyme e alglucosidasi alfa in 100 pazienti affetti da LOPD naïve al trattamento, di età compresa tra 16 e 78 anni all'inizio del trattamento. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 in base a capacità vitale forzata (FVC *forced vital capacity*) al basale, sesso, età e nazione a ricevere 20 mg/kg di Nexviadyme o alglucosidasi alfa una volta ogni due settimane per 12 mesi (49 settimane).

Lo studio 1 ha incluso un periodo di estensione del trattamento in aperto, in cui tutti i pazienti del braccio alglucosidasi alfa sono stati passati a Nexviadyme e hanno proseguito il trattamento almeno fino alla settimana 145. Complessivamente, 95 pazienti sono entrati nel periodo in aperto (51 dal

braccio Nexviadyme e 44 dal braccio alglucosidasi alfa). Un ulteriore paziente pediatrico è stato arruolato direttamente nel periodo di estensione del trattamento con Nexviadyme.

L'endpoint primario dello Studio 1 era la variazione nella FVC % prevista in stazione eretta dal basale fino a 12 mesi (Settimana 49). Alla Settimana 49, la variazione media nei minimi quadrati (MQ) (errore standard [ES]) nella FVC % prevista per i pazienti trattati con Nexviadyme e alglucosidasi alfa è stata rispettivamente del 2,89% (0,88) e dello 0,46% (0,93). La differenza media clinicamente significativa nei MQ pari al 2,43% (intervallo di confidenza [IC] al 95%: -0,13; 4,99) tra Nexviadyme e alglucosidasi alfa nella FVC % prevista ha superato il margine di non inferiorità predefinito di -1,1 e ha raggiunto la non inferiorità statistica ($p=0,0074$). Lo studio non ha dimostrato significatività statistica per la superiorità ($p=0,0626$) e l'analisi degli endpoint secondari è stata eseguita senza aggiustamento per molteplicità.

I risultati per l'endpoint primario sono descritti nel dettaglio nella Tabella 4.

Per i pazienti che sono passati dal trattamento con alglucosidasi alfa a Nexviadyme dopo la settimana 49, la variazione media nei minimi quadrati (MQ) nella FVC % prevista dalla settimana 49 alla settimana 145 è stata di 0,81 (1,08) (IC al 95%: -1,32; 2,95). Una stabilizzazione nella FVC % prevista è stata mantenuta dopo il passaggio a Nexviadyme nel gruppo alglucosidasi alfa, con valori simili a quelli del gruppo Nexviadyme alla settimana 145. I pazienti che hanno continuato nel braccio Nexviadyme hanno mantenuto un miglioramento nella FVC % prevista rispetto al basale.

Tabella 4. Variazione media nei MQ dal basale alla Settimana 49 nella FVC % prevista in stazione eretta

		Nexviadyme (n=51)	Alglucosidasi alfa (n=49)
Capacità vitale forzata % prevista in stazione eretta			
Pretrattamento al basale	Media (deviazione standard [DS])	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Settimana 13	Variazione media nei MQ (ES) dal basale	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Settimana 25	Variazione media nei MQ (ES) dal basale	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Settimana 37	Variazione media nei MQ (ES) dal basale	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Settimana 49	Media (deviazione standard [DS])	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Variazione stimata dal basale alla Settimana 49 (MMRM)	Variazione media nei MQ (ES) dal basale	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Differenza stimata tra i gruppi nella variazione dal basale alla Settimana 49 (MMRM)	Media MQ (IC al 95%) Valore p ^b Valore p ^c	2,43 ^a (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: modello misto per misure ripetute [*mixed model repeated measure*].

^a Sulla base del modello MMRM, il modello include FVC % prevista al basale, (come continua), sesso, età (in anni al basale), gruppo di trattamento, visita, termine di interazione tra gruppo di trattamento e visita come effetti fissi.

^b Il margine di non inferiorità è -1,1%.

^c Superiorità non raggiunta

L'endpoint secondario principale dello studio 1 era la variazione nella distanza totale percorsa in 6 minuti (test del cammino in 6 minuti [*6-Minute Walk Test*, 6MWT]) dal basale a 12 mesi (Settimana 49). Alla Settimana 49, la variazione media nei MQ rispetto al basale (ES) nel 6MWT per i pazienti trattati con Nexviadyme e alglucosidasi alfa era rispettivamente di 32,21 m (9,93) e 2,19 m (10,40). La differenza media nei MQ di 30,01 m (IC al 95%: 1,33; 58,69;) ha mostrato un miglioramento numerico con Nexviadyme rispetto ad alglucosidasi alfa. I risultati per il 6MWT sono descritti nel dettaglio nella Tabella 5.

Per i pazienti che sono passati dal trattamento con alglucosidasi alfa a Nexviadyme dopo la settimana 49, la variazione media nei MQ nella 6MWT (distanza percorsa in metri) dalla settimana 49 alla settimana 145 è stata di -2,3 m (10,6), IC al 95%: -23,2; 18,7. Alla settimana 145, è stata osservata una

stabilizzazione del 6MWT dopo il passaggio dal gruppo alglucosidasi alfa a Nexviadyme. I partecipanti al braccio Nexviadyme hanno mantenuto il miglioramento rispetto al basale.

Ulteriori endpoint secondari dello studio erano la pressione inspiratoria massima (*Maximum Inspiratory Pressure*, MIP), la pressione espiratoria massima (*Maximum Expiratory Pressure*, MEP), il punteggio riepilogativo della dinamometria manuale (*Hand-Held Dynamometry*, HHD), il punteggio totale del test di funzionalità motoria rapida (*Quick Motor Function Test*, QMFT) e lo SF-12 (questionario sulla qualità della vita correlata alla salute, nei punteggi delle componenti sia fisiche sia mentali). I risultati per questi endpoint sono descritti nel dettaglio nella Tabella 5.

Nei pazienti affetti da LOPD naïve al trattamento di età compresa tra 16 e 78 anni, che hanno iniziato la terapia con Nexviadyme 20 mg/kg a settimane alterne, la variazione percentuale media (DS) dei tetrasaccaridi esosi urinari dal basale alla settimana 49 è stata pari a -53,90% (24,03) , che si è mantenuta alla settimana 145 a -53,35% (72,73) nei pazienti che hanno continuato il trattamento con Nexviadyme. Nei pazienti che hanno iniziato la terapia con alglucosidasi alfa 20 mg/kg a settimane alterne, la variazione percentuale media (SD) dei tetrasaccaridi esosi urinari dal basale alla settimana 49 è stata di -10,8% (32,33), ulteriormente diminuita a -48,04% (41,97) alla settimana 145 dopo il passaggio da alglucosidasi alfa a Nexviadyme.

Tabella 5. Variazione media nei MQ dal basale alla Settimana 49 per gli endpoint secondari aggiuntivi

Endpoint	Nexviadyme Variazione media nei MQ (ES)	Alglucosidasi alfa Variazione media nei MQ (ES)	Differenza media nei MQ (IC al 95%)
Distanza (metri) percorsa nel test del cammino di 6 minuti (6MWT)	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Pressione inspiratoria massima (MIP) (% prevista) * ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Pressione espiratoria massima (% prevista) * ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Punteggi riepilogativi della dinamometria manuale (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Punteggio totale del test rapido della funzione motoria (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Questionario sulla qualità della vita correlata alla salute (SF-12)	Punteggio PCS ^d : 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)
	Punteggio MCS ^e : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)

^a Il modello MMRM per la distanza del 6MWT adattata, per la FVC % prevista al basale e il 6MWT al basale (distanza percorsa in metri), l'età (in anni, al basale), il sesso, il gruppo di trattamento, la visita e l'interazione trattamento-visita come effetti fissi.

^b La variazione media nei MQ dal basale alla Settimana 13, 25 e 37 era 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) e 28,43 (9,06), rispettivamente nel gruppo avalglucosidasi alfa e 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) e 15,49 (9,48), rispettivamente, nel gruppo alglucosidasi alfa

^c Analisi di sensibilità post-hoc con esclusione di 4 pazienti (2 in ciascun braccio di trattamento) con valori di MIP e MEP al basale sovraffisiologici.

^d *Physical Component Summary*

^e *Mental Component Summary*.

In uno studio in aperto, non controllato, condotto su pazienti affetti da LOPD, la FVC % prevista e il 6MWT hanno mostrato un mantenimento dell'effetto durante il trattamento a lungo termine con avalglucosidasi alfa alla dose di 20 mg/kg a settimane alterne per un massimo di 6 anni.

Sperimentazione clinica in pazienti affetti da IOPD

Lo Studio 2, ACT14132/mini-COMET, era uno studio di fase 2, multinazionale, multicentrico, a una coorte, multistadio, in aperto, con dose crescente ripetuta di Nexviadyme in pazienti pediatriche affette da IOPD (1–12 anni di età) che avevano dimostrato declino clinico o risposta clinica subottimale durante il trattamento con alglucosidasi alfa. Lo studio ha arruolato un totale di 22 pazienti; la Coorte 1 includeva 6 pazienti che avevano dimostrato un declino clinico e avevano ricevuto 20 mg/kg a settimane alterne per 25 settimane, la Coorte 2 includeva 5 pazienti che avevano dimostrato declino clinico e avevano ricevuto 40 mg/kg a settimane alterne per 25 settimane e la Coorte 3 includeva 11 pazienti che avevano dimostrato una risposta subottimale e avevano ricevuto Nexviadyme a 40 mg/kg a settimane alterne per 25 settimane (5 pazienti) o alglucosidasi alfa alla loro dose stabile pre-studio (compresa tra 20 mg/kg a settimane alterne e 40 mg/kg settimanali) per 25 settimane (6 pazienti).

L'obiettivo primario dello Studio 2 era valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di Nexviadyme. L'obiettivo secondario era determinare l'efficacia di Nexviadyme. I dati hanno mostrato una stabilizzazione o un miglioramento dell'esito di efficacia della scala di classificazione della funzione motoria lorda a 88 punti (*Gross Motor Function Measure-88*, GMFM-88), del test rapido della funzione motoria (QMFT), della valutazione del grado di disabilità nella malattia di Pompe in età

pediatrica (*Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory*, Pompe-PEDI), del punteggio Z della massa ventricolare sinistra (MVS), delle misurazioni della posizione palpebrale in pazienti precedentemente in declino o non adeguatamente controllati con alglucosidasi alfa. L'effetto del trattamento è risultato essere più pronunciato con 40 mg/kg a settimane alterne rispetto a 20 mg/kg a settimane alterne. Due dei sei pazienti trattati con Nexviadyme alla dose di 20 mg/kg a settimane alterne (Coorte 1) hanno dimostrato un ulteriore declino clinico e hanno ricevuto un aumento della dose da 20 a 40 mg/kg a settimane alterne rispettivamente alle Settimane 55 e 61. Tutti i pazienti che hanno ricevuto 40 mg/kg a settimane alterne hanno mantenuto questa dose per l'intera durata dello studio senza ulteriore declino clinico.

Nei pazienti pediatrici affetti da IOPD (età <18 anni) trattati con Nexviadyme a 40 mg/kg a settimane alterne che hanno dimostrato declino clinico (Coorte 2) o risposta clinica sub-ottimale (Coorte 3) durante il trattamento con alglucosidasi alfa, la variazione percentuale media (DS) dei tetrasaccaridi esosi urinari dal basale è stata, rispettivamente, di -40,97% (16,72) e -37,48% (17,16), dopo 6 mesi. Nei pazienti precedentemente in declino trattati con Nexviadyme alla dose di 20 mg/kg a settimane alterne, la variazione percentuale media (DS) è stata dello 0,34% (42,09).

Gli effetti a lungo termine del trattamento con Nexviadyme sono stati valutati in 10 pazienti alla Settimana 49, 8 pazienti alla Settimana 73 e 3 pazienti alla Settimana 97. Nei pazienti affetti da IOPD precedentemente in declino con alglucosidasi alfa, l'efficacia su parametri specifici di declino, tra cui la funzione motoria, la massa ventricolare cardiaca sinistra e le misurazioni della posizione palpebrale, è stata sostenuta fino a 2 anni.

Popolazione pediatrica

Sono stati trattati con Nexviadyme diciannove pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni affetti da IOPD precedentemente trattati con alglucosidasi alfa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8), e due pazienti pediatrici di 9 e 16 anni di età affetti da LOPD.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nexviadyme in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Pompe (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Registro Pompe

I medici o gli operatori sanitari sono incoraggiati a registrare i pazienti con diagnosi di malattia di Pompe sul sito www.registrynxt.com. I dati dei pazienti saranno raccolti in forma anonima in questo registro. Gli obiettivi del "registro Pompe" consistono nel migliorare la comprensione della malattia di Pompe e nel monitorare i pazienti e la loro risposta alla terapia enzimatica sostitutiva nel tempo, con l'obiettivo finale di migliorare gli esiti clinici di questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Pazienti affetti da malattia di Pompe a esordio tardivo (LOPD *late-onset Pompe disease*)

La farmacocinetica di avalglucosidasi alfa è stata valutata in un'analisi della popolazione costituita da 75 pazienti affetti da LOPD di età compresa tra 16 e 78 anni che avevano ricevuto da 5 a 20 mg/kg di avalglucosidasi alfa a settimane alterne.

Pazienti affetti da malattia di Pompe a esordio infantile (IOPD *infantile-onset Pompe disease*)

La farmacocinetica di avalglucosidasi alfa è stata caratterizzata in 16 pazienti di età compresa tra 1 e 12 anni trattati con avalglucosidasi alfa, compresi 6 pazienti trattati con 20 mg/kg e 10 pazienti trattati con dosi da 40 mg/kg a settimane alterne. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati.

Assorbimento

Nei pazienti affetti da LOPD, per un'infusione endovenosa (EV) di 20 mg/kg della durata di 4 ore a settimane alterne, la concentrazione massima (C_{max}) media e l'area media sotto la curva (AUC_{2W}) erano, rispettivamente, di 273 µg/mL (24%) e 1.220 µg•ora/mL (29%).

Nei pazienti affetti da IOPD, per un'infusione EV di 20 mg/kg della durata di 4 ore a settimane alterne e per un'infusione EV di 40 mg/kg della durata di 7 ore a settimane alterne, la C_{max} media variava da 175 a 189 µg/mL per la dose di 20 mg/kg e da 205 a 403 µg/mL per la dose di 40 mg/kg. L'AUC_{2W} media variava da 805 a 923 µg•ora/mL per la dose di 20 mg/kg e da 1.720 a 2.630 µg•ora/mL per la dose di 40 mg/kg.

Distribuzione

Nei pazienti affetti da LOPD, il tipico modello PK di popolazione ha predetto un volume compartimentale centrale di distribuzione di avalglucosidasi alfa pari a 3,4 L.

Nei pazienti affetti da IOPD trattati con avalglucosidasi alfa alle dosi di 20 mg/kg e 40 mg/kg a settimane alterne, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario era compreso tra 3,5 e 5,4 L.

Eliminazione

Nei pazienti affetti da LOPD, il tipico modello PK di popolazione ha predetto una clearance lineare di 0,87 L/ora. Dopo 20 mg/kg a settimane alterne, l'emivita media di eliminazione plasmatica era di 1,55 ore.

Nei pazienti affetti da IOPD trattati con avalglucosidasi alfa alle dosi di 20 mg/kg e 40 mg/kg a settimane alterne, la clearance plasmatica media variava da 0,53 a 0,70 L/ora e l'emivita media di eliminazione plasmatica da 0,60 a 1,19 ore.

Linearità/non linearità

L'esposizione ad avalglucosidasi alfa è aumentata in modo proporzionale alla dose compresa tra 5 e 20 mg/kg nei pazienti affetti da LOPD e tra 20 e 40 mg/kg nei pazienti affetti da IOPD. Non è stato osservato alcun accumulo dopo la somministrazione a settimane alterne.

Immunogenicità

Nello Studio 1, EFC14028/COMET, il 95,2% dei pazienti (59 su 62) che aveva ricevuto Nexviadyme ha sviluppato ADA emergenti dal trattamento. Data la variabilità della risposta ADA, nessuna chiara tendenza del titolo di picco di ADA e dell'impatto sulla PK è stato evidente nei pazienti alla settimana 49.

Popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione di pazienti affetti da LOPD hanno dimostrato che peso corporeo, età e sesso non hanno influenzato significativamente la farmacocinetica di avalglucosidasi alfa.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di avalglucosidasi alfa non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di avalglucosidasi alfa. Sulla base di un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione provenienti da 75 pazienti affetti da LOPD trattati con 20 mg/kg, inclusi 6 pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare: 60–89 mL/min, al basale), non è stato osservato alcun effetto rilevante della compromissione renale durante l'esposizione ad avalglucosidasi alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, che includevano endpoint di sicurezza farmacologica.

Avalglucosidasi alfa non ha causato effetti avversi in uno studio combinato sulla fertilità maschile e femminile in topi fino a 50 mg/kg EV a giorni alterni (9,4 volte l'AUC umana allo stato stazionario alla dose a settimane alterne raccomandata di 20 mg/kg per i pazienti con LOPD) (vedere paragrafo 4.6).

In uno studio di tossicità embrio-fetale condotto sui topi, la somministrazione di avalglucosidasi alla dose massima di 50 mg/kg/giorno (17 volte l'AUC umana allo stato stazionario alla dose a settimane alterne raccomandata di 20 mg/kg per i pazienti con LOPD) ha prodotto un aumento della perdita post-impianto e del numero medio di riassorbimenti tardivi. Non sono stati osservati effetti a 20 mg/kg/giorno (4,8 volte l'AUC umana allo stato stazionario alla dose a settimane alterne raccomandata di 20 mg/kg per i pazienti con LOPD). Avalglucosidasi alfa non attraversa la placenta nei topi alla dose di 50 mg/kg/giorno, il che indica che gli effetti embrio-fetali erano correlati alla tossicità materna dovuta alla risposta immunologica. Non sono state osservate malformazioni o variazioni dello sviluppo.

Non sono stati osservati effetti avversi in uno studio di tossicità embrio-fetale nei conigli a cui è stato somministrato avalglucosidasi alfa alla dose di 100 mg/kg/giorno EV (91 volte l'AUC umana allo stato stazionario alla dose a settimane alterne raccomandata di 20 mg/kg per i pazienti con LOPD).

Nessun effetto avverso è stato osservato in uno studio di tossicità dello sviluppo pre e post-natale nei topi dopo la somministrazione di avalglucosidasi alfa una volta ogni due giorni. Il NOAEL per la riproduzione nelle madri e per la vitalità e la crescita nella prole era di 50 mg/kg EV una volta ogni due giorni.

Nei topi giovani, avalglucosidasi alfa è stato generalmente ben tollerato dopo la somministrazione per 9 settimane a dosi fino a 100 mg/kg EV a settimane alterne (~ da 2 a 5 volte l'AUC umana allo stato stazionario alla dose a settimane alterne raccomandata di 40 mg/kg per i pazienti con IOPD). Tuttavia, la dose più alta testata negli animali giovani non è sufficiente per scartare un potenziale rischio per i pazienti con IOPD a 40 mg/kg in base al margine di esposizione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Glicina
Mannitolo
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 4 anni

Medicinale ricostituito

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato per la diluizione immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima della diluizione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Medicinale diluito

Dopo la diluizione, la stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso è stata dimostrata tra 0,5 mg/mL e 4 mg/mL per 24 ore a 2 °C – 8 °C, seguita da 9 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per consentirne l'infusione. Devono essere utilizzate delle tecniche asettiche.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, seguite da 9 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per consentirne per l'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino (in vetro di Tipo I) con tappo (in gomma elastomerica), sigillo (in alluminio) e cappuccio ad apertura a scatto.

Ogni confezione contiene 1, 5, 10 o 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini sono solo monouso.

Ricostituzione

Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la ricostituzione.

1. Il numero di flaconcini da ricostituire deve essere determinato in base al peso del singolo paziente e alla dose raccomandata di 20 mg/kg o 40 mg/kg.
 $\text{Peso del paziente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose del paziente (in mg)}$. Dose del paziente (in mg) divisa per 100 mg/flaconcino = numero di flaconcini da ricostituire. Se il numero di flaconcini include una frazione, bisogna arrotondare al numero intero successivo.
Esempio: peso del paziente (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose del paziente (320 mg). 320 mg diviso per 100 mg/flaconcino = 3,2 flaconcini; pertanto, devono essere ricostituiti 4 flaconcini.
Esempio: peso del paziente (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose del paziente (640 mg). 640 mg divisi per 100 mg/flaconcino = 6,4 flaconcini; pertanto, devono essere ricostituiti 7 flaconcini.
2. Il numero richiesto di flaconcini necessari per l'infusione deve essere tolto dal frigorifero e messo da parte per circa 30 minuti per consentirne la stabilizzazione a temperatura ambiente.
3. Ciascun flaconcino deve essere ricostituito iniettando lentamente 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino. Ciascun flaconcino produrrà 100 mg/10 mL (10 mg/mL). Evitare di spruzzare l'acqua per preparazioni iniettabili direttamente sulla polvere liofilizzata ed evitare la formazione di schiuma. A tal fine, aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia, spruzzandola lungo la parete del flaconcino. Ciascun

- flaconcino deve essere inclinato e ruotato delicatamente per far sciogliere la polvere liofilizzata. Il flaconcino non deve essere capovolto, ruotato velocemente o agitato.
4. I flaconcini ricostituiti devono essere subito ispezionati visivamente per individuare eventuale materiale particellare e scolorimento. Se, a ispezione immediata, si osservano particelle o se la soluzione è scolorita il medicinale ricostituito non deve essere usato. Bisogna lasciare sciogliere la soluzione.

Diluizione

5. La soluzione ricostituita deve essere diluita in acqua al 5% di glucosio a una concentrazione finale compresa tra 0,5 mg/mL e 4 mg/mL. Vedere la Tabella 6 per il volume di infusione totale raccomandato in base al peso del paziente.
6. Il volume di soluzione ricostituita (calcolato in base al peso del paziente) deve essere lentamente prelevato da ciascun flaconcino.
7. La soluzione ricostituita deve essere aggiunta lentamente e direttamente nella soluzione di glucosio al 5%. Evitare che si formi schiuma o di agitare la sacca per infusione. Evitare di introdurre aria nella sacca per infusione.
8. Per miscelare la soluzione della sacca per infusione, capovolgere o massaggiare delicatamente la sacca per infusione. Non agitare.
9. Per evitare la somministrazione di particelle introdotte inavvertitamente durante la preparazione della dose per EV, si raccomanda di somministrare Nexviadyme attraverso l'utilizzo di un filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico. Al termine dell'infusione, la linea endovenosa deve essere lavata con glucosio al 5% in acqua.
10. Nexviadyme non deve essere infuso nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

Tabella 6. Volumi di infusione endovenosa prevista per la somministrazione di Nexviadyme in base al peso del paziente alla dose di 20 e 40 mg/kg

Intervallo di peso del paziente (kg)	Volume totale di infusione per 20 mg/kg (ml)	Volume totale di infusione per 40 mg/kg (ml)
da 1,25 a 5	50	50
da 5,1 a 10	50	100
da 10,1 a 20	100	200
da 20,1 a 30	150	300
da 30,1 a 35	200	400
da 35,1 a 50	250	500
da 50,1 a 60	300	600
da 60,1 a 100	500	1.000
da 100,1 a 120	600	1.200
da 120,1 a 140	700	1.400
da 140,1 a 160	800	1.600
da 160,1 a 180	900	1.800
da 180,1 a 200	1.000	2.000

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
 BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
 DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgio

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo prodotto medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Nexviadyme in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma. Il programma educativo è finalizzato ad aumentare la conoscenza del servizio di immunosorveglianza e a favorire la somministrazione corretta e sicura del medicinale in ambito domiciliare.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato membro in cui Nexviadyme è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere, dispensare e somministrare Nexviadyme ricevano il seguente pacchetto educativo diffuso attraverso le organizzazioni professionali:

- guida al servizio di immunosorveglianza per l'operatore sanitario e
- guida all'infusione domiciliare per l'operatore sanitario

La guida al servizio di immunosorveglianza per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- raccomandazioni relative agli esami:
 - La raccolta di campioni di siero di riferimento prima della prima infusione è fortemente incoraggiata
 - se i pazienti non rispondono alla terapia, devono essere regolarmente monitorati i titoli anticorpali delle immunoglobuline G (IgG) e devono essere presi in considerazione i test degli anticorpi IgG anti-farmaco (ADA)
 - i pazienti trattati possono essere testati per gli anticorpi inibitori se manifestano una diminuzione del beneficio clinico nonostante il trattamento continuato con Nexviadyme
 - test immunologici determinati da eventi avversi, inclusi ADA IgG e immunoglobuline E (IgE), devono essere presi in considerazione nei pazienti a rischio di reazione allergica o precedente reazione anafilattica a Myozyme (alglucosidasi alfa).
 - test immunologici determinati da eventi avversi devono essere presi in considerazione anche nei pazienti che manifestano reazioni associate all'infusione moderate/gravi o ricorrenti, indicative di reazioni di ipersensibilità e reazioni anafilattiche.
- Informazioni pratiche del servizio relativo agli esami e informazioni di contatto:
 - descrizione del servizio relativo agli esami: esami disponibili, indicazione per l'esame, tipo di campione, frequenza dell'esame, tempo di raccolta
 - procedura dell'esame: diagramma che riassume i passaggi principali per l'operatore sanitario che richiede esami specialistici

La guida all'infusione domiciliare che verrà utilizzata come documento di training per l'operatore sanitario che eseguirà l'infusione domiciliare deve contenere i seguenti elementi chiave:

- requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese le attrezzature, il pretrattamento e i trattamenti di emergenza
- dettagli sulla preparazione e somministrazione di Nexviadyme, comprese tutte le fasi di preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione
- valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione a domicilio
- informazioni su segni e sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione e azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse quando si verificano i sintomi.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexviadyme 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
avalglucosidasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 100 mg di avalglucosidasi alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Glicina
Mannitolo
Polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
5 flaconcini
10 flaconcini
25 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare immediatamente dopo la diluizione

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nexviadyme 100 mg polvere per concentrato
avalglucosidasi alfa
Uso EV dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

Sanofi B.V.-NL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nexviadyme 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione avalglucosidasi alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nexviadyme e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Nexviadyme
3. Come viene somministrato Nexviadyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nexviadyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nexviadyme e a cosa serve

Cos'è Nexviadyme

Nexviadyme contiene un enzima chiamato avalglucosidasi alfa che è una copia dell'enzima naturale, chiamato alfa-glucosidasi acida, carente in persone con malattia di Pompe.

A cosa serve Nexviadyme

Nexviadyme viene usato per trattare le persone di tutte le età affette dalla malattia di Pompe.

Le persone affette dalla malattia di Pompe presentano livelli ridotti di un enzima chiamato alfa-glucosidasi acida. Tale enzima aiuta a controllare i livelli di glicogeno (un tipo di carboidrato) nel corpo. Il glicogeno fornisce energia all'organismo, ma nella malattia di Pompe gli alti livelli di glicogeno si accumulano in diversi muscoli e li danneggiano.

Il medicinale sostituisce l'enzima mancante in modo tale che il corpo possa ridurre l'accumulo di glicogeno.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Nexviadyme

Non usi Nexviadyme

Se si sono manifestate precedenti reazioni allergiche pericolose per la vita (ipersensibilità) ad alglucosidasi alfa o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) e queste reazioni si sono ripresentate dopo l'interruzione e la ripresa del medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Nexviadyme.

Informi immediatamente il medico se il trattamento con Nexviadyme causa:

- reazioni allergiche, inclusa anafilassi, (una grave reazione allergica) - vedere il paragrafo “Possibili effetti indesiderati”, di seguito per i sintomi
- reazioni associate all’infusione durante la somministrazione del medicinale o nelle ore successive l’infusione - vedere paragrafo “Possibili effetti indesiderati”, di seguito per i sintomi.

Se ha gonfiore agli arti inferiori o formazione di lividi generalizzata, informi il medico. Il medico deciderà se la somministrazione di Nexviadyme deve essere sospesa e inizierà un trattamento medico appropriato. Il medico deciderà anche se potrà continuare a ricevere avalglucosidasi alfa.

Altri medicinali e Nexviadyme

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non ci sono informazioni relative dell’uso di Nexviadyme da parte di donne in stato di gravidanza. Nexviadyme non deve essere somministrato durante la gravidanza, a meno che non sia il medico a raccomandarlo. Lei e il medico deciderete se lei può usare Nexviadyme durante l’allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nexviadyme può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché capogiro, pressione bassa e sonnolenza possono verificarsi come reazioni associate all’infusione, ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari il giorno dell’infusione.

3. Come prendere Nexviadyme

La somministrazione di Nexviadyme deve avvenire esclusivamente sotto il controllo di un medico competente nel trattamento della malattia di Pompe.

Le possono essere somministrati altri medicinali prima di ricevere Nexviadyme, allo scopo di ridurre alcuni effetti indesiderati. Tali medicinali includono un antistaminico, uno steroide e un medicinale (come il paracetamolo) per ridurre la febbre.

La dose di Nexviadyme è basata sul peso e sarà somministrata una volta ogni due settimane.

- La dose raccomandata di Nexviadyme è di 20 mg/kg di peso corporeo.

Infusione domiciliare

Il medico le può consigliare il trattamento domiciliare con Nexviadyme se è sicuro e comodo farlo. In caso di effetto indesiderato durante un’infusione di Nexviadyme, l’addetto all’infusione domiciliare potrà interrompere l’infusione e iniziare un trattamento medico appropriato.

Istruzioni per l’uso corretto

Nexviadyme viene somministrato mediante una flebo inserita in una vena (infusione endovenosa). Si presenta sotto forma di polvere da mescolare con acqua sterile e da diluire ulteriormente con soluzione glucosata prima dell’infusione.

Se prende più Nexviadyme di quanto deve

Un’eccessiva velocità di infusione di Nexviadyme può provocare vampate di calore

Se dimentica di prendere Nexviadyme

Se viene saltata un'infusione, si rivolga al medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Nexviadyme

Si rivolga al medico, se desidera interrompere il trattamento con Nexviadyme. I sintomi della malattia possono peggiorare se interrompe il trattamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati si verificano principalmente durante la somministrazione di Nexviadyme o poco dopo. Deve informare immediatamente il medico se ha una reazione associata all'infusione o una reazione allergica. Il medico può prescrivere dei medicinali prima dell'infusione per prevenire queste reazioni.

Reazioni associate all'infusione

La maggior parte delle reazioni associate all'infusione sono di entità lieve o moderata. Le reazioni associate all'infusione includono sintomi quali fastidio al torace, aumento della pressione del sangue, frequenza cardiaca aumentata, brividi, tosse, diarrea, stanchezza, mal di testa, malattia simil-influenzale, nausea, vomito, arrossamento degli occhi, dolore a braccia e gambe, arrossamento della pelle, prurito alla pelle, eruzione cutanea e orticaria.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche possono includere sintomi come respirazione difficoltosa, oppressione al torace, rossore, tosse, capogiro, nausea, arrossamento dei palmi e dei piedi, prurito ai palmi delle mani e alle piante dei piedi, gonfiore del labbro inferiore e della lingua, basso livello di ossigeno nel sangue ed eruzione cutanea.

Molto Comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- ipersensibilità
- mal di testa
- nausea
- prurito alla pelle
- eruzione cutanea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- anafilassi (grave reazione allergica)
- capogiro
- sonnolenza
- tremore (agitazione)
- sensazione di bruciore
- arrossamento degli occhi
- prurito agli occhi
- gonfiore della palpebra
- battito cardiaco accelerato
- rossore
- aumento della pressione del sangue
- pressione arteriosa bassa
- pelle e labbra diventano blu
- vampata di calore
- cute pallida
- tosse
- respirazione difficoltosa
- irritazione della gola

- dolore alla bocca e alla gola
- diarrea
- vomito
- gonfiore del labbro
- lingua gonfia
- dolore addominale (pancia)
- dolore alla parte superiore dell'addome (pancia)
- disturbi della digestione
- orticaria
- arrossamento delle mani
- arrossamento della pelle
- eruzione cutanea rossa
- sudorazione eccessiva
- esantema pruriginoso
- placca cutanea
- spasmi muscolari
- dolore muscolare
- dolore a braccio o gamba
- dolore al fianco
- stanchezza
- brividi
- febbre
- fastidio al torace
- dolore
- malattia simil-influenzale
- dolore nel sito di infusione
- bassi livelli di ossigeno nel sangue
- debolezza
- gonfiore del viso
- sensazione di freddo o caldo

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione degli occhi
- intorpidimento o formicolio
- lacrimazione aumentata
- battiti cardiaci extra
- respirazione rapida
- gonfiore della gola
- intorpidimento della bocca, della lingua o del labbro
- formicolio alla bocca, alla lingua o al labbro
- difficoltà a deglutire
- gonfiore alla pelle
- alterazione del colore della pelle
- dolore della faccia
- temperatura corporea aumentata
- perdita di liquido nel tessuto circostante al sito di infusione
- dolore articolare nel sito di infusione
- eruzione cutanea nel sito di infusione
- reazione nel sito di infusione
- sensazione di prurito nel sito di infusione
- edema localizzato
- gonfiore a braccia e gambe
- rumori respiratori anormali (sibilo)
- esame del sangue positivo per infiammazione

- ridotta sensibilità al tatto, al dolore e alla temperatura
- fastidio alla bocca (compresa la sensazione di bruciore alle labbra)

Gli effetti indesiderati segnalati osservati nei bambini e negli adolescenti erano simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nexviadyme

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini non aperti

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Soluzione ricostituita

Dopo la ricostituzione, si raccomanda l'uso immediato per la diluizione. La soluzione ricostituita può essere conservata in frigorifero fino a 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Soluzione diluita

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare il medicinale immediatamente. La soluzione diluita può essere conservata per 24 ore a 2 °C – 8 °C, seguito da 9 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nexviadyme

Il principio attivo è avalglucosidasi alfa. Un flaconcino contiene 100 mg di avalglucosidasi alfa. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 10 mg di alglucosidasi alfa per mL e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 mg e 4 mg/mL.

Gli altri componenti sono

- istidina
- istidina cloridrato monoidrato
- glicina
- mannitolo
- polisorbato 80

Descrizione dell'aspetto di Nexviadyme e contenuto della confezione

Avalglucosidasi alfa è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (100 mg/flaconcino). Ogni confezione contiene 1, 5, 10 o 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La polvere è di colore da bianco a giallo pallido. Dopo la ricostituzione è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ricostituzione

Utilizzare una tecnica asettica durante la ricostituzione.

1. Determinare il numero di flaconcini da ricostituire in base al peso del singolo paziente e alla dose raccomandata di 20 mg/kg o 40 mg/kg.
 $\text{Peso del paziente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose del paziente (in mg)}$. $\text{Dose del paziente (in mg)} \div \text{100 mg/flaconcino} = \text{numero di flaconcini da ricostituire}$. Se il numero di flaconcini include una frazione, arrotondare al numero intero successivo.
Esempio: peso del paziente (16 kg) $\times$ dose (20 mg/kg) = dose del paziente (320 mg). 320 mg diviso per 100 mg/flaconcino = 3,2 flaconcini; pertanto, devono essere ricostituiti 4 flaconcini.
Esempio: peso del paziente (16 kg) $\times$ dose (40 mg/kg) = dose del paziente (640 mg). 640 mg divisi per 100 mg/flaconcino = 6,4 flaconcini; pertanto, devono essere ricostituiti 7 flaconcini.
2. Rimuovere dal frigorifero il numero richiesto di flaconcini necessari per l'infusione e metterli da parte per circa 30 minuti per consentirne la stabilizzazione a temperatura ambiente.
3. Ricostituire ciascun flaconcino iniettando lentamente 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino. Ciascun flaconcino conterrà 100 mg/10 ml (10 mg/ml) di medicinale. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili evitando di spruzzarla direttamente sulla polvere liofilizzata ed evitando la formazione di schiuma. A tal fine, aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo.
4. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Non utilizzare il prodotto se, a ispezione immediata, si osservano particelle o se la soluzione è scolorita. Lasciare sciogliere la soluzione.

Diluizione

5. La soluzione ricostituita deve essere diluita in acqua al 5% di glucosio a una concentrazione finale compresa tra 0,5 mg/ml e 4 mg/ml. Vedere la Tabella 1 per il volume di infusione totale raccomandato in base al peso del paziente.
6. Prelevare lentamente da ciascun flaconcino il volume di soluzione ricostituita (calcolato in base al peso del paziente).
7. Aggiungere la soluzione ricostituita lentamente e direttamente nella soluzione di glucosio al 5%. Evitare la formazione di schiuma o l'agitazione della sacca per infusione. Evitare l'introduzione di aria nella sacca per infusione.
8. Capovolgere o massaggiare delicatamente la sacca per infusione per miscelare. Non agitare.
9. Per evitare la somministrazione di particelle introdotte inavvertitamente durante la preparazione della dose EV, si raccomanda di somministrare Nexviadyme attraverso l'utilizzo di un filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico. Al termine dell'infusione, lavare la linea endovenosa con glucosio al 5% in acqua.
10. Non infondere Nexviadyme nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

Tabella 1. Volumi di infusione endovenosa prevista per la somministrazione di Nexviadyme in base al peso del paziente alla dose di 20 e 40 mg/kg

Intervallo di peso del paziente (kg)	Volume totale di infusione (ml) per 20 mg/kg	Volume totale di infusione (ml) per 40 mg/kg
da 1,25 a 5	50	50
da 5,1 a 10	50	100
da 10,1 a 20	100	200
da 20,1 a 30	150	300
da 30,1 a 35	200	400
da 35,1 a 50	250	500
da 50,1 a 60	300	600
da 60,1 a 100	500	1.000
da 100,1 a 120	600	1.200
da 120,1 a 140	700	1.400
da 140,1 a 160	800	1.600
da 160,1 a 180	900	1.800
da 180,1 a 200	1.000	2.000

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Infusione domiciliare

L'infusione domiciliare di Nexviadyme può essere presa in considerazione per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di IAR moderate o gravi per alcuni mesi. La decisione di procedere all'infusione domiciliare per un paziente deve essere presa previa valutazione e raccomandazione del medico. Quando si valuta l'idoneità del paziente a ricevere l'infusione domiciliare, occorre tenere in considerazione le comorbidità di base e la capacità di aderire ai requisiti dell'infusione domiciliare. Devono essere considerati i seguenti criteri:

- Il paziente non deve presentare alcuna condizione concomitante in corso che, a giudizio del medico, possa influire sulla capacità del paziente di tollerare l'infusione.
- Il paziente è considerato clinicamente stabile. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare deve essere effettuata una valutazione completa.

- Il paziente deve avere ricevuto infusioni di Nexviadyme per alcuni mesi sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con malattia di Pompe, questo può avvenire in un ospedale o in un altro ambiente appropriato di cure ambulatoriali. La documentazione di un modello di infusioni ben tollerate in assenza di IAR o in presenza di IAR lievi che siano state controllate mediante premedicazione, è un prerequisito per l'inizio dell'infusione domiciliare.
- Il paziente deve essere d'accordo ad eseguire il trattamento a casa e deve essere in grado di attenersi alle procedure di infusione domiciliare.
- È necessario definire e mettere a disposizione dell'operatore sanitario le infrastrutture, le risorse e le procedure per l'infusione domiciliare, inclusa la formazione. L'operatore sanitario deve essere sempre disponibile durante l'intera durata dell'infusione domiciliare e per un periodo di tempo specificato dopo l'infusione, a seconda della tolleranza del paziente prima di iniziare l'infusione domiciliare.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, la procedura di infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato il trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Le infusioni successive possono dover essere effettuate in ospedale o in un ambiente ambulatoriale adeguato fino al momento in cui non si verificherà alcuna reazione avversa. La dose e la velocità di infusione non devono essere modificate senza consultare il medico responsabile.