

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nexviadyme 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg avalgliukozidazės alfa.

Ištirpinus, kiekviename flakone viso yra 10,0 ml ištraukiamo tirpalo, kurio koncentracija yra 10 mg avalgliukozidazės alfa*/ml.

*Avalgliukozidazė alfa yra žmogaus rūgštinė α -gliukozidazė, gaminama rekombinantinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse (*angl. Chinese hamster ovary cells, CHO*), kuri vėliau maždaug 7 heksamanozės struktūromis (iš kurių kiekvienoje yra du terminaliniai manozės-6-fosfato (M6F) fragmentai) konjuguojama su oksiduotais sialo rūgšties likučiais ant molekulės, tokiu būdu padidinant bis-M6F kiekį.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Balti arba šviesiai geltoni liofilizuoti milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nexviadyme (avalgliukozidazė alfa) yra skirtas ilgalaikiai pakaitinei fermentų terapijai pacientams, sergantiems Pompe liga (esant rūgštinės α -gliukozidazės nepakankamumui).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nexviadyme turėtų prižiūrėti gydytojas, turintis Pompe ligą ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ar nervų ir raumenų ligomis sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Siekiant išvengti alerginių reakcijų ar jas palengvinti, pacientai gali būti iš anksto gydomi antihistamininiais, karščiavimą mažinančiais vaistinėmis preparatais ir (arba) kortikosteroidais.

Rekomenduojama avalgliukozidazės alfa dozė yra 20 mg/kg kūno svorio, vartojama kas 2 savaites.

Dozės keitimas kūdikių Pompe liga sergantiems (angl. Infantile-Onset Pompe Disease, IOPD) pacientams

IOPD sergantiems pacientams, kurie vartoja 20 mg/kg kūno svorio dozę, kuriems yra nepakankamas širdies, kvėpavimo ir (arba) motorinės funkcijos pagerėjimas ar atsakas, jei nėra saugumo problemų (pvz., sunkaus padidėjusio jautrumo, anafilaksinio reakcijų arba skysčių kiekio pertekliaus rizikos), reikia apsvarstyti dozės didinimą iki 40 mg/kg kūno svorio kas antrą savaitę.

Pacientams, netoleruojantiems 40 mg/kg kūno svorio avalgliukozidazės alfa dozės kas antrą savaitę vartojimo (pvz., kuriems yra padidėjęs jautrumas, anafilaksinės reakcijos arba skysčių kiekio pertekliaus rizika), reikia apsvarstyti sumažinti dozę iki 20 mg/kg kūno svorio kas antrą savaitę (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Avalgliukozidazės alfa saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nebuvo įvertintas, todėl šiems pacientams specialaus dozavimo plano rekomendacijų nėra.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Avalgliukozidazės alfa saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo įvertintas, todėl šiems pacientams specialaus dozavimo plano rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (6 mėnesių ir jaunesni pacientai)

Avalgliukozidazės alfa saugumas ir veiksmingumas 6 mėnesių ir jaunesniems vaikams dar neištirtas. Duomenų apie 6 mėnesių ir jaunesnius pacientus nėra.

Vartojimo metodas

Nexviadyme flakonai yra skirti vienkartiniam vartojimui ir vaistinis preparatas turi būti leidžiamas į veną infuzijos būdu.

Infuzija turėtų būti atliekama didėjančia seka, atsižvelgiant į paciento atsaką ir patogumą. Rekomenduojama pradėti infuziją 1 mg/kg/val. greičiu ir, jei nėra su infuzija susijusių reakcijų (ISR) požymių, palaipsniui didinti greitį kas 30 minučių, kaip nurodyta 1 lentelėje. Prieš didinant infuzijos greitį, kiekviename žingsnyje reikia stebėti gyvybinius požymius.

1 lentelė. Infuzijos greičio planas

Rekomenduojama dozė		Infuzijos greitis (mg/kg/val.)					Apytikslė trukmė (val.)
		1 žingsnis	2 žingsnis	3 žingsnis	4 žingsnis	5 žingsnis	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	netaikoma	Nuo 4 iki 5
40 mg/kg	4 žingsnių procesas	1	3	5	7	netaikoma	7
	5 žingsnių procesas ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Pacientams, kuriems rekomenduojama dozė yra 20 mg/kg ir kurių kūno svoris yra 1,25–5 kg, didžiausias infuzijos greitis gali būti 4,8 mg/kg/val.

^b Vėlyvos pradžios Pompe liga (*angl. Late-onset Pompe disease, LOPD*) sergantiems pacientams, kurių būklė nepagerėja, rekomenduojama didinti dozę ir vartoti 40 mg/kg kas antrą savaitę. Jeigu kūno svoris yra 1,25–5 kg, didžiausias infuzijos greitis gali būti 9,6 mg/kg/val.

Anafilaksijos, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos ar sunkių ISR atveju reikia nedelsiant nutraukti Nexviadyme vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Pasireiškus nesunkioms ar vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijoms ar ISR, infuzijos greitį reikia sulėtinti arba ją laikinai sustabdyti ir (arba) pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Simptomai gali išlikti nepaisant laikino infuzijos nutraukimo, todėl gydantis gydytojas, prieš nusprenddamas nutraukti infuziją likusiai dienos daliai, turi palaukti mažiausiai 30 minučių, kol reakcijos simptomai išnyks. Jei simptomai išnyksta, reikia tęsti infuziją 30 minučių perpus mažesniu ar dar mažesniu greičiu nei buvo infuzuojama, kai pasireiškė reakcijos, o vėliau per 15–30 minučių infuzijos greitį padidinti iki 50 %. Jei simptomai nepasikartoja, reikia padidinti infuzijos greitį iki greičio, kuomet pasireiškė reakcijos, ir apsvarstyti galimybę toliau didinti greitį laipsniškai, kol bus pasiektas didžiausias infuzijos greitis.

Infuzija namuose

Nexviadyme infuzijos namuose atlikimas gali būti svarstomas pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas ir kuriems keletą mėnesių nėra buvę vidutinio sunkumo ar sunkių ISR. Sprendimas, ar pacientui pereiti prie infuzijos atlikimo namuose, turi būti priimtas įvertinus pateiktą gydančio gydytojo rekomendaciją. Vertinant, ar pacientas gali atlikti infuziją namuose, reikia atsižvelgti į paciento gretutines ligas ir gebėjimą laikytis infuzijos atlikimo namuose reikalavimų. Reikia atsižvelgti į šiuos kriterijus:

- pacientui tuo metu neturi būti būklių, kurios, gydytojo nuomone, gali paveikti paciento gebėjimą toleruoti infuziją;
- pacientas laikomas kliniškai stabilu. Prieš pradėdant infuziją namuose, turi būti atliktas išsamus įvertinimas;
- pacientas, prižiūrint gydytojui, turinčiam Pompe ligos gydymo patirties, turėjo keletą mėnesių ligoninėje ar kitoje atitinkamoje paciento priežiūros įstaigoje būti gydomas Nexviadyme infuzijomis. Gerai toleruojamų infuzijų be ISR arba nesunkių ISR, kurie buvo kontroliuojami naudojant premedikaciją, dokumentavimas yra būtina sąlyga norint pradėti infuziją namuose;
- pacientas turi norėti ir sugebėti laikytis namuose atliekamos infuzijos procedūrų;
- sveikatos priežiūros specialistams turi būti sukurta ir prieinama infuzijos namuose infrastruktūra, išteklių ir procedūros, įskaitant mokymą. Visą laiką infuzijos namuose metu ir tam tikrą laiką po infuzijos turi būti galimybė susisiekti su sveikatos priežiūros specialistu, priklausomai nuo paciento ankstesnių (prieš pradėdant infuzijas namuose) infuzijų toleravimo.

Jei pacientui atliekant infuziją namuose pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 skyrių). Vėlesnes infuzijas gali tekti atlikti ligoninėje ar kitoje ambulatorinėje įstaigoje, kol tokios nepageidaujamos reakcijos nebepasireišk. Dozės ir infuzijos greičio negalima keisti nepasitarus su atsakingu gydytoju.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kai pakartotinis vartojimas buvo nesėkmingas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją)

Buvo pranešta apie Nexviadyje gydomiems pacientams pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių).

Skiriant Nexviadyje, turi būti lengvai prieinamos tinkamos medicinos pagalbos priemonės, įskaitant kardiopulmoninės reanimacijos įrangą, ypač pacientams, kuriems yra širdies hipertrofija, ir pacientams, kurių kvėpavimo funkcija yra reikšmingai sutrikusi.

Pasireiškus sunkioms padidėjusio jautrumo reakcijoms ar anafilaksijai, reikia nedelsiant nutraukti Nexviadyje vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Reikia apsvarstyti pakartotinio Nexviadyje vartojimo riziką ir naudą po anafilaksijos ar sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos. Kai kuriems pacientams buvo pakartotinai atliekama infuzija mažesniu greičiu bei mažesne nei rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, galima svarstyti Nexviadyje desensibilizacijos procedūros poreikį. Jei nusprendžiama pakartotinai vartoti vaistinį preparatą, reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių ir turėti pasiruošus atitinkamas gaivinimo priemones. Kai tik pacientas toleruoja infuziją, dozę galima padidinti, kad būtų pasiekta patvirtinta dozė.

Jei pasireiškia nesunkios ar vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijos, infuzijos greitį galima sulėtinti arba ją laikinai sustabdyti.

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie ISR, pasireiškusias bet kuriuo Nexviadyje infuzijos metu ir (arba) per kelias valandas po jos; ir reakcijos buvo labiau tikėtinos esant didesniai infuzijos greičiui (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, sergantiems ūmine gretutine liga, Nexviadyje infuzijos metu yra didesnė ISR pasireiškimo rizika. Pacientams, sergantiems pažengusia Pompe liga, gali būti sutrikusi širdies arba kvėpavimo funkcija, o tai gali nulemti didesnę sunkių ISR komplikacijų riziką. Siekiant išvengti ar susilpninti ISR, galima skirti antihistamininių, karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų ir (arba) kortikosteroidų. Tačiau ISR vis tiek gali pasireikšti pacientams ir po išankstinio gydymo.

Jei pasireiškia sunkios ISR, reikia apsvarstyti galimybę nedelsiant nutraukti Nexviadyje vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Reikia atsižvelgti į pakartotinio Nexviadyje vartojimo po sunkių ISR naudą ir riziką. Kai kuriems pacientams buvo pakartotinai atliekama infuzija mažesniu greičiu bei mažesne nei rekomenduojama doze. Kai tik pacientas toleruoja infuziją, dozę galima padidinti, kad būtų pasiekta patvirtinta dozė. Jei nesunkios ar vidutinio sunkumo ISR atsiranda nepaisant išankstinio gydymo, simptomus palengvinti gali infuzijos greičio sumažinimas arba laikinas infuzijos nutraukimas (žr. 4.8 skyrių).

Imunogeniškumas

Gydymo metu atsiradę antikūnai prieš vaistinį preparatą (APV) buvo aptikti tiek anksčiau negydytiems (95 %), tiek gydytiems pacientams (62 %) (žr. 4.8 skyrių).

ISR ir padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti nepriklausomai nuo APV susidarymo. Dauguma ISR ir padidėjusio jautrumo reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir buvo gydomos taikant įprastą klinikinę praktiką. Klinikinių tyrimų metu APV susidarymas neturėjo įtakos klinikiniam veiksmingumui (žr. 4.8 skyrių).

APV tyrimo atlikimo poreikis gali būti svarstomas, jei pacientams nepasireiškia atsakas į gydymą. Pacientams, kuriems yra didelė alerginės reakcijos rizika ar kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksinė reakcija į algliukozidazę alfa, galima apsvarstyti nepageidaujamų reiškinių sąlygotų imunologinių tyrimų, įskaitant APV IgG ir IgE, poreikį.

Dėl informacijos apie „Sanofi Specialty Care“ testavimo paslaugas kreipkitės į vietinį „Sanofi“ atstovą arba „Sanofi EU Medical Services“.

Ūminio širdies ir kvėpavimo sistemos nepakankamumo rizika

Nexviadyje reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems pavojingas skysčių kiekio perteklius, arba pacientams, sergantiems ūmine kvėpavimo takų liga arba esant širdies ir (arba) kvėpavimo funkcijos sutrikimams, kai turi būti ribojamas skysčių kiekis. Šiems pacientams infuzijos metu gali kilti rimta sunkaus širdies ar kvėpavimo sistemos būklės pablogėjimo rizika. Nexviadyje infuzijos metu turi būti lengvai prieinamos tinkamos medicinos pagalbos ir stebėjimo priemonės, o kai kuriems pacientams gali prireikti ilgesnio stebėjimo laiko, atsižvelgiant į individualius paciento poreikius.

Širdies aritmija ir staigi mirtis bendrosios anestezijos metu įvedant centrinės venos kateterį

Reikia imtis atsargumo priemonių atliekant bendrąją anesteziją centrinės venos kateterio įvedimui ar atliekant kitas chirurgines procedūras pacientams, sergantiems IOPD su širdies hipertrofija.

Širdies aritmija, įskaitant skilvelių virpėjimą, skilvelinę tachikardiją ir bradikardiją, sukelianti širdies sustojimą ar mirtį arba dėl kurios reikia atlikti širdies gaivinimą ar defibriliaciją, buvo susijusi su bendrosios anestezijos atlikimu IOPD sergantiems pacientams, kuriems buvo širdies hipertrofija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi avalgliukozidazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, nėra tikėtina, kad jis sąveikautų su vaistiniais preparatais, darančiais poveikį citochromui P450.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Nexviadyje vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Manoma, kad netiesioginis poveikis pelių vaisiui susijęs su anafilaksiniu atsaku į avalgliukozidazę alfa (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Išvadų, ar Nexviadyje vartoti nėštumo metu yra saugu, daryti negalima. Nexviadyje nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jei galima nauda motinai yra didesnė už galimą riziką, įskaitant ir riziką vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie tai, ar Nexviadyje išsiskiria į motinos pieną ir ar Nexviadyje daro poveikį pieno gamybai ar žindomam kūdikiui nėra. Išvadų, ar Nexviadyje vartoti žindymo metu yra saugu, daryti negalima. Nexviadyje žindymo laikotarpiu galima vartoti tik tuo atveju, jei galima nauda motinai yra didesnė už galimą riziką, įskaitant ir riziką žindomam kūdikiui (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie Nexviadyme poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais pelių patinų ar patelių vaisingumo sutrikimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nexviadyme gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kadangi apie galvos svaigimą, hipotenziją ir mieguistumą buvo pranešta kaip apie ISR, tai gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus infuzijos dieną (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta gydant pacientus Nexviadyme, buvo kvėpavimo sutrikimas ir šaltkrėtis 1,4 % pacientų ir galvos skausmas, dusulys, hipoksija, liežuvio edema, pykinimas, niežėjimas, dilgėlinė, odos spalvos pasikeitimas, diskomfortas krūtinėje, karščiavimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis, padidėjusi kūno temperatūra, padažnėjęs širdies ritmas ir sumažėjęs kraujo išotinis deguonimi 0,7 % pacientų. Padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė 60,6 % pacientų, anafilaksija – 2,8 %, o ISR – 39,4 % pacientų. Iš klinikinių tyrimų metu Nexviadyme vartojusių pacientų 4,9 % visam laikui nutraukė gydymą; 2,8 % pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl susijusių su Nexviadyme toliau išvardytų nepageidaujamų reiškinių: kvėpavimo sutrikimo, diskomforto krūtinėje, galvos svaigimo, kosulio, pykinimo, veido ir kaklo paraudimo, akių hiperemijos, dilgėlinės ir eritemos.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV) (> 5 %), apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo niežėjimas (13,4 %), pykinimas (12 %), galvos skausmas (10,6 %), išbėrimas (10,6 %), dilgėlinė (8,5 %), šaltkrėtis (7,7 %), nuovargis (7,7 %) ir eritema (5,6 %).

Į bendrą 4 klinikinių tyrimų (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO ir LTS13769/NEO-EXT) saugumo analizę iš viso buvo įtraukti 142 pacientai (118 suaugusiųjų ir 24 vaikai (1 vaikas buvo tiesiogiai įtrauktas į 1 tyrimo atvirą pratęsimo laikotarpį)), gydyti Nexviadyme. NRV, pastebėtos pacientams, gydytiems Nexviadyme, atliekant bendrą klinikinių tyrimų analizę, išvardytos 2 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra pateiktos pagal organų sistemos klases. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Dėl nedidelės pacientų populiacijos nepageidaujama reakcija, pasireiškusi 2 pacientams, priskiriama prie dažnų. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems Nexviadyme, atliekant bendrą klinikinių tyrimų analizę (N = 142)

Organų sistemos klasė	Dažnis	Pageidaujamas terminas
Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Konjunktyvitas
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Dažnas	Padidėjęs jautrumas Anafilaksija

Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas	Galvos skausmas Galvos svaigimas Drebulys Mieguistumas Deginimo pojūtis Parestezija
Akių sutrikimai	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas	Akies hiperemija Junginės hiperemija Akių niežėjimas Akies voko edema Padidėjęs ašarojimas
Širdies sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Tachikardija Skilvelių ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas	Hipertenzija Veido ir kaklo paraudimas Hipotenzija Cianozė Paraudimas su karščio pojūčiu Blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas	Kosulys Dusulys Kvėpavimo sutrikimas Gerklės dirginimas Burnos ir ryklės skausmas Tachipnėja Gerklų edema
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas Nedažnas	Pykinimas Viduriavimas Vėmimas Lūpų patinimas Patinęs liežuvis Pilvo skausmas Viršutinės pilvo dalies skausmas Dispepsija Burnos hipesteziya Burnos paresteziya Disfagija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Nedažnas Nedažnas	Niežėjimas Išbėrimas Dilgėlinė Eritema Delnų eritema Hiperhidrozė Eriteminis išbėrimas Išbėrimas su niežuliu Odos plokštelė Angioneurozinė edema Odos spalvos pasikeitimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas	Raumenų spazmai Mialgija Galūnių skausmas Šono skausmas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
	Dažnas	Šaltkrėtis
	Dažnas	Krūtinės skausmas
	Dažnas	Skausmas
	Dažnas	Į gripą panaši liga
	Dažnas	Infuzijos vietos skausmas
	Dažnas	Karščiavimas
	Dažnas	Astenija
	Dažnas	Veido edema
	Dažnas	Šalčio pojūtis
	Dažnas	Karščio pojūtis
	Dažnas	Vangumas
	Nedažnas	Veido skausmas
	Nedažnas	Hipertermija
	Nedažnas	Infuzijos vietos ekstravazacija
	Nedažnas	Infuzijos vietos sąnarių skausmas
	Nedažnas	Infuzijos vietos išbėrimas
	Nedažnas	Infuzijos vietos reakcija
	Nedažnas	Infuzijos vietos dilgėlinė
	Nedažnas	Lokaluota edema
	Nedažnas	Periferinis patinimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kraujospūdis
	Dažnas	Sumažėjęs įsotinimas deguonimi
	Dažnas	Kūno temperatūros padidėjimas
	Nedažnas	Padažnėjęs širdies ritmas
	Nedažnas	Pakitęs kvėpavimo garsas
	Nedažnas	Komplemento faktoriaus kiekio padidėjimas
	Nedažnas	Imuninių kompleksų kiekio padidėjimas

2 lentelėje pateikiami su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, kurie laikomi biologiškai patikimai susijusiais su avalgliukozidaze alfa, atsižvelgiant į algliukozidazės alfa preparato charakteristikų santrauką.

Palyginamojo tyrimo EFC14028/COMET metu 100 vėlyvos pradžios Pompe liga (*angl. Late-onset Pompe disease, LOPD*) sergančių pacientų, kurių amžius buvo nuo 16 iki 78 metų ir kurie anksčiau nebuvo gydyti pakaitine fermentų terapija, buvo gydomi 20 mg/kg Nexviadyne (n = 51) arba 20 mg/kg algliukozidaze alfa (n = 49). Dvigubai koduotu aktyviai kontroliuotu 49 savaitių trukmės laikotarpiu apie sunkias nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta 2 % pacientų, gydytų Nexviadyne, ir 6,1 % pacientų, gydytų algliukozidaze alfa. Iš viso 8,2 % pacientų, vartojusių algliukozidazę alfa tyrimo metu, visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų; nei vienas iš Nexviadyne grupės pacientų nenutraukė gydymo visam laikui. Nexviadyne gydytiems pacientams dažniausiai užregistruotos NRV (> 5 %) buvo galvos skausmas, pykinimas, niežėjimas, dilgėlinė ir nuovargis.

Iš 95 pacientų, kurie pradėjo atvirą EFC14028/COMET pratęsimo laikotarpį, 51 pacientas tęsė gydymą Nexviadyne, o 44 pacientai vietoj algliukozidazės alfa pradėjo vartoti Nexviadyne.

Atviro pratęsimo laikotarpiu apie sunkias nepageidaujamas reakcijas pranešta 3 (5,8 %) pacientams, kurie viso tyrimo metu tęsė gydymą Nexviadyne, ir 3 (6,8 %) pacientams, kurie gydymą pakeitė į Nexviadyne. Dažniausiai (> 5 %) praneštos nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie tęsė gydymą Nexviadyne viso tyrimo metu, buvo pykinimas, šaltkrėtis, eritema, niežėjimas ir dilgėlinė. Pacientams, kurie gydymą pakeitė į Nexviadyne, dažniausiai (> 5 %) praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo niežėjimas, išbėrimas, galvos skausmas, pykinimas, šaltkrėtis, nuovargis ir dilgėlinė.

Papildomam vaikui, tiesiogiai įtrauktam į atvirą pratęsimo laikotarpį, apie nepageidaujamą reakciją ar ISR nepranešta.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksiją)

Atliktos bendros saugumo duomenų analizės duomenimis, 86 iš 142 (60,6 %) pacientų pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant 7 iš 142 (4,9 %) pacientus, kurie pranešė apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, ir 4 iš 142 (2,8 %) pacientus, kuriems pasireiškė anafilaksija. Kai kurios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo susijusios su IgE. Anafilaksijos požymiai ir simptomai buvo liežuvio edema, hipotenzija, hipoksija, kvėpavimo sutrikimas, krūtinės spaudimas, išplitusi edema, bendras paraudimas, karščio pojūtis, kosulys, galvos svaigimas, dizartrijs, gerklės veržimas, disfagija, pykinimas, delnų paraudimas, apatinės lūpos patinimas, sumažėjęs kvėpavimo garsas, pėdų paraudimas, liežuvio patinimas, delnų ir pėdų niežulys ir deguonies kiekio sumažėjimas. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai buvo liežuvio edema, kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sutrikimas, išplitusi edema, eritema, dilgėlinė ir išbėrimas.

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Atliktos bendros saugumo duomenų analizės duomenimis, klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie ISR, pasireiškusių maždaug 56 iš 142 (39,4 %) pacientų, gydytų avalgliukozidaze alfa. Sunkios ISR pasireiškė 6 iš 142 (4,2 %) pacientų, įskaitant tokius simptomus, kaip kvėpavimo sutrikimas, hipoksija, krūtinės diskomfortas, išplitusi edema, liežuvio edema, disfagija, pykinimas eritema, dilgėlinė ir padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis. ISR, apie kurias pranešė daugiau nei 1 pacientas, buvo kvėpavimo sutrikimas, diskomfortas krūtinėje, dusulys, kosulys, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi, gerklės dirginimas, dispepsija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, lūpų patinimas, liežuvio patinimas, eritema, delnų eritema, išbėrimas, eriteminis išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, hiperhidrozė, odos plokštelė, akių hiperemija, akių vokų edema, veido edema, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, tachikardija, galvos skausmas, svaigulys, drebulys, deginimo pojūtis, skausmas (įskaitant galūnių skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, gerklės ir burnos skausmą bei šono skausmą), mieguistumas, vangumas, nuovargis, karščiavimas, į gripą panaši liga, šaltkrėtis, paraudimas, karščio ar šalčio pojūtis, cianozė ir blyškumas. Dauguma ISR buvo įvertintos kaip lengvos ar vidutinio sunkumo.

Palyginamojo tyrimo EFC14028/COMET metu mažiau LOPD sergančiųjų pacientų, gydytų avalgliukozidazės alfa grupėje, pranešė apie mažiausiai 1 ISR (13 iš 51 [25,5 %] pacientų), palyginti su algliukozidazės alfa grupės pacientais (16 iš 49 [32,7 %] pacientų). Avalgliukozidazės alfa grupėje pranešimų apie sunkias ISR nebuvo, tačiau jos pasireiškė 2 pacientams, priskirtiems algliukozidazės alfa grupėje (galvos svaigimas, regos sutrikimas, hipotenzija, dusulys, šaltas prakaitas ir šaltkrėtis). Dažniausios gydymo metu pasireiškusios ISR (> 2 pacientams) avalgliukozidazės alfa grupėje buvo niežėjimas (7,8 %) ir dilgėlinė (5,9 %), o algliukozidazės alfa grupėje – pykinimas (8,2 %), niežėjimas (8,2 %) bei veido ir kaklo paraudimas (6,1 %). Dauguma ISR buvo nesunkios, pasireiškusios 7 (13,7 %) pacientams avalgliukozidazės alfa grupėje ir 10 (20,4 %) pacientų algliukozidazės alfa grupėje.

Atviro pratęsimo laikotarpiu apie ISR buvo pranešta 12 (23,5 %) pacientų, kurie tęsė gydymą Nexviadyme viso tyrimo metu; ISR, apie kurias pranešė daugiau nei 1 pacientas, buvo pykinimas, šaltkrėtis, eritema, niežėjimas, karščiavimas, dilgėlinė, bėrimas ir akių hiperemija. 22 (50 %) pacientams, kurie gydymą pakeitė į Nexviadymę, buvo pranešta apie ISR; ISR, apie kurias pranešta daugiau nei 1 pacientui, buvo niežėjimas, galvos skausmas, išbėrimas, pykinimas, šaltkrėtis, nuovargis, dilgėlinė, kvėpavimo sutrikimas, šalčio pojūtis, diskomfortas krūtinėje, eritema, eriteminis išbėrimas, išbėrimas su niežuliu, odos plokštelė, deginimo pojūtis, lūpų patinimas ir liežuvio patinimas. Laikui bėgant ISR skaičius abiejose grupėse mažėjo.

Imunogeniškumas

Nexviadyme gydytų pacientų, sergančių Pompe liga, APV atsako į avalgliukozidazę alfa dažnis pateiktas 3 lentelėje. Vidutinis laikas iki serokonversijos buvo 8,3 savaitės.

ISR pasireiškė anksčiau negydytiems suaugusiems pacientams, kuriems susidarė APV, tiek ir APV neigiamiems. ISR ir padidėjusio jautrumo dažnio padidėjimas buvo stebimas esant didesniems IgG APV titrams. Anksčiau negydytiems pacientams ISR dažnio didėjimo tendencija buvo stebima didėjant APV titrams; didžiausias ISR dažnis (69,2 %) buvo nustatytas esant APV didelio piko ribose $\geq 12\,800$, palyginti su dažniu 33,3 % pacientams, kurių vidutinis APV titras yra 1 600–6 400, dažniu 14,3 % pacientams, kurių APV titras nedidelis (100–800), ir pacientams, kuriems APV nesusidarė. Suaugusiems, kuriems buvo taikoma pakaitinė fermentų terapija (PFT), ISR ir padidėjęs jautrumas pasireiškė dažniau tiems, kuriems gydymo metu susidarė APV, palyginti su pacientais, kuriems APV nesusidarė. Vienam (1) anksčiau negydytam pacientui ir 2 gydytiems pacientams pasireiškė anafilaksija. Vaikams, kurie buvo APV teigiami ir neigiami, ISR pasireiškimo dažnis buvo panašus. Vienam gydytam vaikui pasireiškė anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinio tyrimo EFC14028/COMET metu 81 pacientui iš 96 (84,4 %) gydymo metu susidarė APV. Daugumai pacientų APV titrai buvo nedideli arba vidutiniai, 7 pacientams buvo nustatyti dideli ilgalaikių antikūnų prieš Nexviadyme titrai (angl. *High Sustained Antibody Titer, HSAT*). 49-ąją savaitę atliktas APV kryžminio reaktyvumo įvertinimas parodė, kad pacientams susidaro antikūnai, kurie yra kryžmiškai reaktyvūs algliukozidazei alfa, o Nexviadyme buvo nustatyta 3 (5,9 %) pacientams. Pacientams, kuriems buvo nustatytas didelis antikūnų titras, stebėtas įvairus poveikis FK, FD ir veiksmingumo parametrams, tačiau daugumai pacientų kliniškai reikšmingo APV poveikio veiksmingumui nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

3 lentelė. Gydymo metu susidariusių APV dažnis LOPD ir IOPD pacientų populiacijoje

	Nexviadyme			
	Anksčiau negydyti pacientai Avalgliukozidazė alfa APV ^a	Gydyti pacientai ^b Avalgliukozidazė alfa APV		
	Suaugusieji 20 mg/kg kas antrą savaitę (N = 62) N (%)	Suaugusieji 20 mg/kg kas antrą savaitę (N = 58) N (%)	Vaikai 20 mg/kg kas antrą savaitę (N = 6) N (%)	Vaikai 40 mg/kg kas antrą savaitę (N = 16) N (%)
APV tyrimo pradžioje	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Gydymo metu susidarę APV	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutralizuojantis antikūnas				
Abu NAb tipai	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Tik slopinamasis fermentų aktyvumas	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Tik fermentų įsisavinimo slopinimas	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5 %)

^aApima du vaikus

^bAnksčiau gydyti pacientai buvo gydyti algliukozidaze alfa prieš klinikinį tyrimą ar jo metu, gydymo intervalas buvo 0,9–9,9 metų suaugusiems pacientams ir 0,6–11,8 metų vaikams.

^cNenustatyta

Vaikų populiacija

Nepageidaujamos reakcijos, klinikinių tyrimų metu pasireiškusios vaikų populiacijoje (19 vaikų, sergančių IOPD nuo 1 iki 12 metų amžiaus [amžiaus vidurkis 6,8] ir du vaikai (9 ir 16 metų amžiaus), sergantys LOPD), buvo panašios kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede* nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Per didelis Nexviadyme infuzijos greitis gali sukelti veido ir kaklo paraudimą. Klinikinio tyrimo metu vaikai vartojo iki 40 mg/kg kūno svorio dozes kas 2 savaites. Vartojant didesnes dozes specifinių požymių ir simptomų nenustatyta. Apie nepageidaujamų reakcijų gydymą žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas: A16AB22.

Veikimo mechanizmas

Avalgliukozidazė alfa yra rekombinantinė žmogaus rūgštinė α -gliukozidazė (angl. *recombinant human acid α -glucosidase, rhGAA*), suteikianti organizmui egzogeninę GAA šaltinį. Avalgliukozidazė alfa yra modifikuota algliukozidazė alfa, kurios sudėtyje yra maždaug 7 heksamanozės struktūros, iš kurių kiekvienoje yra du terminaliniai manozės-6-fosfato (bis-M6F) fragmentai, konjuguojamos su oksiduotais sialo rūgšties likučiais ant algliukozidazės alfa molekulės. Avalgliukozidazė alfa manozės-6-fosfato (M6F) fragmentų turi 15 kartų daugiau, palyginti su algliukozidaze alfa. Įrodyta, kad jungimasis prie M6F receptorių ant ląstelės paviršiaus vyksta per angliavandenių grupes ant GAA molekulės, po to ji patenka į ląstelių vidų ir transportuojama į lizosomas, kur vyksta proteolitinis skilimas, dėl kurio padidėja fermentinis glikogeno skaidymo aktyvumas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai tyrimai su pacientais, sergančiais LOPD

1-asis tyrimas EFC14028/COMET buvo tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu buvo lyginamas Nexviadyme ir algliukozidazės alfa veiksmingumas ir saugumas 100-ui anksčiau negydytų LOPD pacientų, kurių amžius tyrimo pradžioje buvo nuo 16 iki 78 metų. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes santykiu 1:1, atsižvelgiant į pradinę forsuotą gyvybinę plaučių talpą (FGT), lytį, amžių ir šalį, ir jie 12 mėnesių (49 savaites) kas antrą savaitę gavo 20 mg/kg Nexviadyme arba algliukozidazės alfa.

1 tyrimas apėmė atvirą gydymo pratęsimo laikotarpį, kurio metu visi algliukozidazės alfa grupės pacientai gydymą pakeitė į Nexviadyme ir jį tęsė bent iki 145 savaitės. Iš viso į atvirą laikotarpį buvo įtraukti 95 pacientai (51 – iš Nexviadyme grupės ir 44 – iš algliukozidazės alfa grupės). Dar vienas vaikas buvo įtrauktas tiesiai į gydymo pratęsimo laikotarpį ir vartojo Nexviadyme.

1-ojo tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatomos FGT pokytis procentais vertikalioje padėtyje nuo pradinio vertinimo iki 12-os mėnesių (49 savaičių). 49-ąją savaitę FGT % MK vidutinis pokytis (SK), numatomas pacientams, gydytiems Nexviadyme ir algliukozidaze alfa, buvo atitinkamai 2,89 % (0,88) ir 0,46 % (0,93). Kliniškai reikšmingas MK vidutinis skirtumas 2,43 % (95 % PI: -0,13, 4,99) tarp numatomos FGT % pacientams, vartojusiems Nexviadyme ir algliukozidazės alfa, viršijo iš anksto nustatytą neprastesnę ribą -1,1 ir pasiekė statistiškai neprastesnius rezultatus ($p = 0,0074$). Tyrimas neparodė statistiškai reikšmingo pranašumo ($p = 0,0626$), o antrinių vertinamųjų baigčių tyrimas nebuvo pritaikytas daugybiniam testavimui.

Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai yra išsamiai aprašyti 4 lentelėje.

Pacientams, kuriems po 49 savaitės vietoj algliukozidazės alfa pradėjo vartoti Nexviadyme, vidutinis numatomas FGT % pokytis nuo 49 savaitės iki 145 savaitės buvo 0,81 (1,08) (95 % PI: -1,32, 2,95). Algliukozidazės alfa grupėje gydymą pakeitus į Nexviadyme, numatomas FGT % stabilizavosi, o 145 savaitę algliukozidazės alfa grupėje jo reikšmės buvo panašios į nustatytas Nexviadyme grupėje. Pacientų, kurie tęsė gydymą Nexviadyme, grupėje, numatomo FVC % pagerėjimas, palyginti su pradiniu vertinimu, išliko.

4 lentelė. MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 49-os savaitės numatomos FGT % vertikalioje padėtyje

		Nexviadyme (n = 51)	Algliukozidazė alfa (n = 49)
Numatoma forsuota gyvybinė plaučių talpa % vertikalioje padėtyje			
Pradinis vertinimas prieš gydymą	Vidurkis (SN)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
13 savaitė	MK vidutinis (SK) pokytis nuo pradinio vertinimo	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
25 savaitė	MK vidutinis (SK) pokytis nuo pradinio vertinimo	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
37 savaitė	MK vidutinis (SK) pokytis nuo pradinio vertinimo	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
49 savaitė	Vidurkis (SN)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Apskaičiuotas pokyčio skirtumas tarp grupių nuo pradinio vertinimo iki 49-os savaitės (MMRM)	MK vidutinis (SK) pokytis nuo pradinio vertinimo	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Apskaičiuotas pokyčio skirtumas tarp grupių nuo pradinio vertinimo iki 49-os savaitės (MMRM)	MK vidurkis (95 % PI)	2,43 ^a (-0,13, 4,99)	
	p reikšmė ^b	0,0074	
	p reikšmė ^c	0,0626	

MMRM: mišraus modelio pakartotinė priemonė (angl. *mixed model repeated measure*).

^aRemiantis MMRM modeliu, modelis apima pradinę numatomą FGT % dalį (kaip tęstinę), lytį, amžių (metais, pradinio vertinimo metu), gydymo grupę, vizitą, sąveiką tarp gydymo grupės ir vizito, kaip fiksuotus poveikius.

^bNeprastesnių rezultatų riba -1,1%

^cPranašumas nepasiektas

1-ojo tyrimo svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo bendro per 6 minutes nueinamo atstumo (6 minučių ėjimo testo, 6MĖT) pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-os mėnesių (49 savaitės). 49 savaitę 6MĖT vidutinis MK pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu (SK), pacientams, gydytiems Nexviadyme ir algliukozidaze alfa, buvo atitinkamai 32,21 m (9,93) ir 2,19 m (10,40). MK vidutinis skirtumas 30,01 m (95 % PI: 1,33, 58,69) parodė kiekybinį pagerėjimą pacientams, vartojusiems Nexviadyme, palyginti su algliukozidaze alfa. 6MĖT rezultatai yra išsamiai pateikti 5 lentelėje.

Pacientams, kurie po 49 savaitės vietoj algliukozidazės alfa pradėjo vartoti Nexviadyme, 6MĖT (nueinamo atstumo metrais) vidutinis MK pokytis nuo 49 iki 145 savaitės buvo -2,3 m (10,6), 95 % PI: -23,2, 18,7. Vietoj algliukozidazės alfa pradėjus vartoti Nexviadyme, 145 savaitę 6MĖT rodmuo stabilizavosi. Nexviadyme vartojusiųjų grupės dalyviai išlaikė pagerėjimą, palyginti su pradiniu vertinimu.

Papildomos antrinės tyrimo vertinamosios baigtys buvo maksimalus įkvėpimo slėgis (MĪS), maksimalus iškvėpimo slėgis (MIS), rankinės dinamometrijos (RDD) suvestinis balas, greito motorinės funkcijos testo (GMFT) bendras balas ir SF-12 (su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynas, tiek fizinių, tiek psichinių komponentų balai). Šių vertinamųjų baigčių rezultatai išsamiai pateikti 5 lentelėje.

Anksčiau negydytiems LOPD pacientams, kurių amžius nuo 16 iki 78 metų ir kurie pradėjo gydymą kas antrą savaitę vartojama 20 mg/kg Nexviadyme doze, šlapimo heksozės tetrasacharidų vidutinis procentinis (SN) pokytis 49 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu, buvo -53,90 % (24,03) ir pacientams, kurie tęsė gydymą Nexviadyme, buvo palaikomas 145 savaitę (-53,35 % (72,73)). Pacientams, kurie gydymą pradėjo kas antrą savaitę vartojama algliukozidazės alfa 20 mg/kg doze, šlapimo heksozės tetrasacharidų vidutinis procentinis (SN) pokytis 49 savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu, buvo -10,8% (32,33) ir toliau mažėjo iki -48,04 % (41,97) 145 savaitę po gydymo algliukozidaze alfa pakeitimo į Nexviadyme.

5 lentelė. Papildomų antrinių vertinamųjų baigčių MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 49 savaitės

Vertinamoji baigtis	Nexviadyme MK vidutinis pokytis (SK)	Algliukozidazė alfa MK vidutinis pokytis (SK)	MK vidutinis skirtumas (95 % PI)
6 minučių ėjimo testo (6MĖT) atstumas (metrais) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33,58,69)
Maksimalus įkvėpimo slėgis (MĪS) (numatomas %) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Maksimalus iškvėpimo slėgis (numatomas %) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Rankinės dinamometrijos (RDD) suvestiniai balai	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Greitas motorinės funkcijos testas (GMFT) bendras balas	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynas (SF-12)	PCS ^d balas: 2,37 (0,99) MCS ^e balas: 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13, 3,67) 2,12 (-1,46, 5,69)

^aMMRM modelis 6MÉT atstumui koreguojamas atsižvelgiant į pradinę numatomą FGT % ir pradinį 6MÉT (nueitas atstumas metrais), amžių (metais, prieš pradinį vertinimą), lytį, gydymo grupę, vizitą ir sąveiką tarp gydymo ir vizito, kaip fiksuotą poveikį.

^bMK vidurkio (SK) pokytis nuo pradinio vertinimo avalgliukozidazės alfa grupėje 13-ąją, 25-ąją ir 37-ąją savaitę buvo atitinkamai 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) ir 28,43 (9,06), ir algliukozidazės alfa grupėje atitinkamai 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) ir 15,49 (9,48).

^c*Post-hoc* jautrumo analizė, neįskaitant 4 pacientų (po 2 kiekvienoje gydymo grupėje), kuriems prieš tyrimą buvo nustatyta didesnė nei fiziologinė MİS ir MIS reikšmė.

^dFizinių komponentų santrauka.

^ePsichinių komponentų santrauka.

Atvirojo nekontroliuojamo LOPD sergančių pacientų tyrimo metu numatoma FGT % ir 6MÉT parodė išliekantį ilgalaikio gydymo avalgliukozidaze alfa 20 mg/kg doze kas antrą savaitę poveikį iki 6-erių metų.

Klinikinis tyrimas su pacientais, sergančiais IOPD

2-asis tyrimas, ACT14132/mini COMET, buvo daugiapakopis, II fazės atvirasis daugiacentris tarptautinis Nexviadyme kartotinės didėjančios dozės vaikams, sergantiems IOPD (1-12 metų), kohortinis tyrimas, kurio rezultatai parodė arba klinikinį pablogėjimą arba nepakankamai optimalų klinikinį atsaką gydant algliukozidaze alfa. Tyrimo iš viso dalyvavo 22 pacientai; 1-oje kohortoje buvo 6 pacientai, kuriems buvo nustatytas klinikinis pablogėjimas ir kurie 25 savaites vartojo po 20 mg/kg kas antrą savaitę, 2-oje kohortoje buvo 5 pacientai, kuriems buvo nustatytas klinikinis pablogėjimas ir kurie 25 savaites vartojo po 40 mg/kg kas antrą savaitę, o 3-ioje kohortoje buvo 11 pacientų, kuriems klinikinis atsakas buvo nepakankamai optimalus ir kurie 25 savaites buvo gydomi arba po 40 mg/kg Nexviadyme kas antrą savaitę (5 pacientai) arba algliukozidazės alfa stabilia, prieš tyrimą taikyta doze (nuo 20 mg/kg kas antrą savaitę iki 40 mg/kg kas savaitę) 25 savaites (6 pacientai).

Pagrindinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti gydymo Nexviadyme saugumą ir toleravimą. Antrinis tikslas buvo nustatyti Nexviadyme veiksmingumą. Duomenys parodė veiksmingumo rezultatų stabilizavimąsi ar pagerėjimą vertinant pagal bendrosios motorikos funkcijos vertinimo skalę-88 (angl. *gross motor function classification measure-88*, *GMFM-88*), greito motorinės funkcijos testą (GMFT), Pompe liga sergančių vaikų neįgalumo aprašo įvertinimą (Pompe-PEDI), kairiojo skilvelio masės (KSM) Z balą, akių vokų padėties matavimų rezultatus pacientams, kurių būklė taikant ankstesnį gydymą algliukozidaze alfa blogėjo ar būklė buvo nepakankamai kontroliuojama. Gydymo poveikis buvo akivaizdesnis vartojant 40 mg/kg kas antrą savaitę dozę, lyginant su 20 mg/kg kas antrą savaitę. Dviem iš šešių pacientų, gydytų Nexviadyme po 20 mg/kg kas antrą savaitę (1-oji kohorta), toliau buvo stebimas klinikinis blogėjimas, jiems dozė buvo padidinta nuo 20 iki 40 mg/kg kas antrą savaitę atitinkamai 55-ąją ir 61-ąją savaitę. Visiems pacientams, kuriems buvo skiriama 40 mg/kg dozė kas antrą savaitę, dozė tyrimo metu nebuvo keičiama ir klinikinio pablogėjimo nustatyta nebuvo.

Vaikams, sergantiems IOPD (<18 metų amžiaus) ir gydomiems Nexviadyme 40 mg/kg doze kas antrą savaitę, kuriems nustatytas klinikinis pablogėjimas (2-oji kohorta) arba nepakankamai optimalus klinikinis atsakas (3-ioji kohorta), gydant algliukozidaze alfa heksozės tetrasacharidų šlapime vidutinis procentinis pokytis (SN) prieš pradedant tyrimą ir po 6 mėnesių atitinkamai buvo -40,97 % (16,72) ir -37,48 % (17,16). Pacientams, kuriems buvo nustatytas klinikinis pablogėjimas gydant 20 mg/kg Nexviadyme doze kas antrą savaitę, vidutinis (SN) procentinis pokytis buvo 0,34 % (42,09).

Ilgalaikio gydymo Nexviadyme poveikis buvo įvertintas 10 pacientų 49-ąją savaitę, 8 pacientams 73-ąją savaitę ir 3 pacientams 97-ąją savaitę. Pacientams, sergantiems IOPD, kuriems anksčiau vartojant algliukozidazę alfa buvo stebimas klinikinis pablogėjimas, veiksmingumas kai kuriems specifiniams pablogėjimo rodikliams, įskaitant motorinę funkciją, širdies kairiojo skilvelio masę ir akies voko padėties matavimus, išliko iki 2-jų metų.

Vaikų populiacija

Devyniolika 1–12 metų amžiaus vaikų, sergančių IOPD, anksčiau gydytų algliukozidaze alfa (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius), ir du pacientai, 9-erių ir 16 metų amžiaus, sergantys LOPD, buvo gydomi Nexviadyne.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Nexviadyne tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie Pompe ligos gydymo rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Pompe registras

Medicinos ar sveikatos priežiūros specialistai yra skatinami registruoti pacientus, kuriems diagnozuota Pompe liga, adresu www.registrynxt.com. Pacientų duomenys šiame registre bus renkami anonimiškai. „Pompe registro“ tikslai yra stiprinti Pompe ligos supratimą ir stebėti pacientus bei jų atsaką į pakaitinę fermentų terapiją laikui bėgant, o pagrindinis uždavinys yra pagerinti klinikinės šių pacientų išeitis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientai, sergantys vėlyvąja Pompe ligos forma (LOPD)

Avalgliukozidazės alfa farmakokinetika buvo įvertinta populiacijos analizės metu 75 LOPD sergantiems 16–78 metų pacientams, kurie buvo gydomi 5 – 20 mg/kg avalgliukozidaze alfa doze kas antrą savaitę.

Pacientai, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje (IOPD)

Avalgliukozidazės alfa farmakokinetika buvo apibūdinta 16 pacientų nuo 1-erių iki 12-os metų amžiaus, kurie buvo gydomi avalgliukozidaze alfa, įskaitant 6 pacientus, vartojusius 20 mg/kg, ir 10 pacientų, gydytų 40 mg/kg dozėmis kas antrą savaitę. Visi pacientai prieš tai jau buvo gavę gydymą.

Absorbcija

LOPD sergantiems pacientams leidžiant 4 valandų trukmės infuziją į veną, kai kas antrą savaitę vartojama dozė yra 20 mg/kg, vidutinė C_{max} ir vidutinė AUC_{2sav} buvo atitinkamai 273 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) ir 1220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %).

IOPD sergantiems pacientams leidžiant 4 valandų trukmės infuziją į veną, kai kas antrą savaitę vartojama dozė yra 20 mg/kg, ir leidžiant 7 valandų trukmės infuziją į veną, kai kas antrą savaitę vartojama dozė yra 40 mg/kg, vidutinė C_{max} svyravo nuo 175 iki 189 $\mu\text{g/ml}$ skiriant 20 mg/kg dozę ir nuo 205 iki 403 $\mu\text{g/ml}$, skiriant 40 mg/kg dozę. Vidutinis AUC_{2sav} svyravo nuo 805 iki 923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vartojant 20 mg/kg dozę ir nuo 1720 iki 2630 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vartojant 40 mg/kg dozę.

Pasiskirstymas

LOPD sergančių pacientų avalgliukozidazės alfa pasiskirstymo tūris centrinėje kameroje buvo 3,4 l, vertinimui pasitelkus tipinį populiacijos FK modelį.

IOPD sergančių pacientų, gydytų avalgliukozidaze alfa 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozėmis kas antrą savaitę, vidutinis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai svyravo nuo 3,5 iki 5,4 l.

Eliminacija

LOPD sergančių pacientų tipinis populiacijos FK modelio numatomas tiesinis klirensas buvo 0,87 l/h. Vartojant 20 mg/kg dozes kas antrą savaitę, vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 1,55 valandos.

IOPD sergančių pacientų, gydytų avalgliukozidaze alfa 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozėmis kas antrą savaitę, vidutinis plazmos klirensas svyravo nuo 0,53 iki 0,70 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo nuo 0,60 iki 1,19 valandos.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Avalgliukozidazės alfa ekspozicija didėja proporcingai dozei nuo 5 iki 20 mg/kg LOPD sergantiems pacientams ir nuo 20 ir 40 mg/kg IOPD sergantiems pacientams. Vartojant vaistinio preparato kas antrą savaitę, kaupimosi nepastebėta.

Imunogeniškumas

1-ojo tyrimo EFC14028/COMET metu 95,2 % (59 iš 62 pacientų) pacientų, gydytų Nexviadyme, gydymo metu susiformavo APV. Atsižvelgiant į APV reakcijos nepastovumą, aiškos didžiausio APV titro ir poveikio FK atsiradimo tendencijos pacientams 49-ąją savaitę nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

LOPD sergančiųjų pacientų populiacijos farmakokinetikos tyrimų duomenys parodė, kad kūno svoris, amžius ir lytis neturėjo reikšmingos įtakos avalgliukozidazės alfa farmakokinetikai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Avalgliukozidazės alfa farmakokinetika nebuvo tirta pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Formalaus tyrimo inkstų funkcijos sutrikimo įtakos avalgliukozidazės alfa farmakokinetikai nebuvo atlikta. Remiantis 75 LOPD sergančiųjų pacientų, vartojusių 20 mg/kg dozę, įskaitant 6 pacientus, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis nuo 60 iki 89 ml/min.; pradinio vertinimo metu), populiacijos farmakokinetikos tyrimų duomenimis, inkstų funkcijos sutrikimo poveikio avalgliukozidazės alfa ekspozicijai nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų kartotinių dozių toksiškumo, apimančių farmakologinio saugumo baigtis, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Avalgliukozidazė alfa nesukėlė nepageidaujamo poveikio jungtinio patelių ir patinų vaisingumo tyrimo su pelėmis, kurioms į veną buvo leidžiama iki 50 mg/kg dozė kas antrą dieną, metu (9,4 karto didesnė nei pusiausvyrinė AUC koncentracija kas antrą savaitę skiriant 20 mg/kg dozę LOPD sergantiems pacientams) (žr. 4.6 skyrių).

Atlikus toksiškumo embrionui ir vaisiui tyrimą su pelėmis, vartojant didžiausią 50 mg/kg per parą avalgliukozidazės dozę (17 kartų didesnė nei pusiausvyrinė AUC koncentracija kas antrą savaitę skiriant rekomenduojamą 20 mg/kg dozę LOPD sergantiems pacientams), ši dozė padidino embriono netekimą po implantacijos bei vidutinį vėlyvųjų rezorbcijų skaičių. Nebuvo pastebėta jokio poveikio duodant 20 mg/kg per parą dozes (4,8 karto didesnės nei pusiausvyrinė AUC koncentracija kas antrą savaitę skiriant rekomenduojamą 20 mg/kg dozę LOPD sergantiems pacientams). Avalgliukozidazė alfa neprasiskverbia per pelių placentą, o tai rodo, kad poveikis embrionui ir vaisiui, vartojant

50 mg/kg per parą dozę, buvo susijęs su toksiniu poveikiu patelei dėl imunologinio atsako. Jokių apsigimimų ar vystymosi pokyčių nepastebėta.

Atliekant toksiškumo embrionui ir vaisiui tyrimą su triušių patelėmis, kurioms į veną buvo leidžiama iki 100 mg/kg per parą avalgliukozidazės alfa dozė (91 kartą didesnė nei pusiausvyrinė AUC koncentracija kas antrą savaitę skiriant rekomenduojamą 20 mg/kg dozę LOPD sergantiems pacientams), nepageidaujamo poveikio nepastebėta.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi toksiškumo tyrimus su pelėmis, kurioms buvo duodama avalgliukozidazės alfa kas antrą dieną nepageidaujamo poveikio nepastebėta. NOAEL vertė veislinėms patelėms ir jauniklių gyvybingumui bei augimui buvo 50 mg/kg kas antrą dieną vaistinio preparato skiriant į veną.

Pelių jaunikliai avalgliukozidazę alfa, suleidžiamą į veną iki didžiausios 100 mg/kg dozėmis kas antrą savaitę, po 9 savaitių vartojimo paprastai toleruodavo gerai (maždaug 2–5 kartus didesnė nei pusiausvyrinė AUC koncentracija kas antrą savaitę skiriant rekomenduojamą 40 mg/kg dozę IOPD sergantiems pacientams). Tačiau didžiausios su gyvūnų jaunikliais išmėgintos dozės nepakanka, kad būtų galima atmesti galimą riziką IOPD pacientams, kuriems skiriama 40 mg/kg, remiantis ekspozicijos riba.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Glicinas
Manitolis
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumai

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai – 4 metai.

Ištirpintas vaistinis preparatas

Ištirpinto vaistinio preparato cheminis, fizinis ir mikrobiologinis stabilumas, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant.

Jei nedelsiant nepraskiedžiamas, už saugojimo iki vartojimo laiką ir sąlygas iki praskiedimo atsako vartotojas, šis laikas įprastai neturėtų būti ilgesnis kaip 24 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

Praskiestas vaistinis preparatas

Praskiesto tirpalo nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml cheminės, fizinės ir mikrobiologinės savybės išlieka stabilios 24 valandas, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, bei vėliau 9 valandas paruoštą tirpalą iki infuzijos laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C). Reikia naudoti aseptinę techniką.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Nedelsiant nesuvartojus, už saugojimo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, šis laikas įprastai neturėtų būti ilgesnis kaip

24 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai ir vėliau 9 valandas paruoštą tirpalą iki infuzijos laikant kambario temperatūroje (iki 25°C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

100 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (elastomerinės gumos), plomba (aliuminio) ir nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5, 10 arba 25 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonai skirti tik vienkartiniam naudojimui.

Tirpinimas

Tirpinant vaistinį preparatą reikia naudoti aseptinę techniką.

1. Ruošimui skirtų flakonų skaičių nustatyti atsižvelgiant į kiekvieno paciento svorį ir rekomenduojamą 20 mg/kg arba 40 mg/kg dozę.
Paciento svoris (kg) × dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg). Paciento dozė (mg) dalijama iš 100 mg/flakone = flakonų, skirtų ruošti, skaičius. Jei flakonų skaičius yra su trupmena, ją reikia suapvalinti iki kito sveiko skaičiaus.
Pavyzdys: paciento svoris (16 kg) × dozė (20 mg/kg) = paciento dozė (320 mg). 320 mg padalijus iš 100 mg/flakonas = 3,2 flakonai; taigi reikia paruošti 4 flakonus.
Pavyzdys: paciento svoris (16 kg) × dozė (40 mg/kg) = paciento dozė (640 mg). 640 mg padalijus iš 100 mg/flakone = 6,4 flakonai; taigi reikia paimti 7 flakonus.
2. Reikia išimti reikiamą infuzijai flakonų skaičių iš šaldytuvo ir padėti juos maždaug 30 minučių, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros.
3. Ištirpinti miltelius kiekviename flakone reikia lėtai įleidžiant 10,0 ml injekcinio vandens į kiekvieną flakoną. Kiekviename flakone bus 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Reikia vengti stipraus injekcinio vandens poveikio milteliams ir putų susidarymo. Reikia lėtai lašinti injekcinį vandenį ant flakono vidinės sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Kiekvieną flakoną reikia švelniai pajudinti į šonus ir pasukioti, kad ištirptų liofilizuoti milteliai. Flakono negalima apversti, stipriai sukti ir kratyti.
4. Flakonus su ištirpintais milteliais nedelsiant reikia vizualiai patikrinti, ar nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei iš karto patikrinus matomos dalelės arba jei tirpalo spalva pakitusi, ištirpinto vaistinio preparato naudoti negalima. Reikia leisti tirpalui visiškai ištirpti.

Skiedimas

5. Ištirpintus miltelius reikia praskiesti 5 % gliukozės tirpalu iki galutinės koncentracijos nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml. Rekomenduojamas bendras infuzijos tūris, atsižvelgiant į paciento svorį, pateikiamas 6 lentelėje.
6. Iš kiekvieno flakono reikia lėtai ištraukti ištirpinto tirpalo tūrį (apskaičiuotą pagal paciento svorį).
7. Ištirpintą tirpalą reikia lėtai suleisti tiesiai į 5 % gliukozės tirpalą. Reikia vengti putų susidarymo infuzijos maišelyje bei maišelio kratymo. Reikia vengti oro patekimo į infuzijos maišelį.

8. Siekiant sumaišyti tirpalą infuziniame maišelyje, reikia jį švelniai apversti ar paspaudinėti. Negalima kratyti.
9. Norint išvengti atsitiktinai ruošiant į veną leidžiamą Nexviadyme tirpalą susidariusių dalelių, rekomenduojama infuzinėse sistemose naudoti 0,2 µm silpnai baltymus surišantį filtrą. Užbaigus infuziją, reikia praplauti intraveninį vamzdelį 5 % gliukozės tirpalu.
10. Nexviadyme negalima infuzuoti per tą pačią intraveninę sistemą su kitais vaistiniais preparatais.

6 lentelė. Numatyti Nexviadyme 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozių intraveninės infuzijos tūriai pagal paciento svorį

Paciento svorio ribos (kilogramas)	Bendras 20 mg/kg (ml) dozės infuzijos tūris	Bendras 40 mg/ kg (ml) dozės infuzijos tūris
Nuo 1,25 iki 5	50	50
Nuo 5,1 iki 10	50	100
Nuo 10,1 iki 20	100	200
Nuo 20,1 iki 30	150	300
Nuo 30,1 iki 35	200	400
Nuo 35,1 iki 50	250	500
Nuo 50,1 iki 60	300	600
Nuo 60,1 iki 100	500	1000
Nuo 100,1 iki 120	600	1200
Nuo 120,1 iki 140	700	1400
Nuo 140,1 iki 160	800	1600
Nuo 160,1 iki 180	900	1800
Nuo 180,1 iki 200	1000	2000

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. birželio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Nexviadyme pateikiant į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacines priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus. Mokomoji programa skirta didinti imunologinio stebėjimo paslaugos žinomumą bei padėti teisingai ir saugiai vartoti vaistinį preparatą namuose.

Registruojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur Nexviadyje platinamas, visi sveikatos priežiūros specialistai (SPS), kurie gali skirti, išduoti ar leisti Nexviadyje, per specialistų organizacijas gautų toliau nurodytą mokomosios medžiagos rinkinį:

- Sveikatos priežiūros specialistams (SPS) skirtos imunologinio stebėjimo paslaugos gairės ir
- Infuzijos namuose vadovas, skirtas SPS

Sveikatos priežiūros specialistams skirtos imunologinio stebėjimo paslaugos gaires sudaro toliau pateikiami pagrindiniai elementai:

- Tyrimų rekomendacijos
 - Ypač skatinamas kraujo serumo mėginių surinkimas prieš pirmąją infuziją.
 - Reikia reguliariai stebėti imunoglobulino G (IgG) antikūnų titrus ir, jei pacientui nepasireiškia atsakas į gydymą, reikia apsvarstyti atlikti IgG antikūnų prieš vaistinį preparatą tyrimą.
 - Gydomiems pacientams gali būti atliktas slopinančių antikūnų tyrimas, jei jiems, nepaisant tęsiamo gydymo Nexviadyje, sumažėja klinikinė nauda.
 - Pacientams, kuriems yra alerginės reakcijos rizika ar anksčiau pasireiškė anafilaksinė reakcija Myozyme (algiukozidazė alfa), reikia apsvarstyti atlikti imunologinį tyrimą pasireiškus nepageidaujamam reiškiniui, įskaitant IgG ir antikūnų prieš imunoglobuliną E (IgE).
 - Reikia taip pat apsvarstyti atlikti imunologinį tyrimą pasireiškus nepageidaujamam reiškiniui pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio stiprumo ar stiprios arba pasikartojančios su infuzija susijusios reakcijos (ISR), leidžiančios įtarti padidėjusio jautrumo ir anafilaksines reakcijas.
- Praktinė tyrimų paslaugos informacija ir kontaktiniai duomenys
 - Tyrimo paslaugos aprašymas: galimi tyrimai, indikacijos tyrimams, mėginių rūšys, tyrimo dažnis, mėginių surinkimo laikas
 - Tyrimo procedūra: pagrindinius SPS žingsnius specialioms tyrimams užsakyti rodanti diagrama

Namuose atliekamos infuzijos vadovas SPS, kuris gali būti naudojamas kaip mokomasis dokumentas tiems SPS, kurie atliks infuzijas namuose, sudarytas iš toliau pateikiamų pagrindinių elementų:

- Infuzijai namuose keliami reikalavimai bei organizaciniai klausimai, įskaitant įrangą, išankstinį gydymą ir gydymą esant skubiam atvejui
- Informacija apie pasiruošimą ir Nexviadyje vartojimą, įskaitant visus pasiruošimo žingsnius, tirpinimą, atskiedimą ir vartojimą
- Medicininis paciento įvertinimas prieš infuzijos namuose vartojimą
- Informacija apie su infuzija susijusių reakcijų požymius ir simptomus bei rekomenduojamus NRV valdymo veiksmus pasireiškus simptomams.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nexviadyme 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
avalgliukozidazė alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg avalgliukozidazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Glicinas
Manitolis
Polisorbatas 80

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas
5 flakonai
10 flakonų
25 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruoštą ir praskiestą leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Praskiedus vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1579/001 1 flakonas
EU/1/21/1579/002 5 flakonai
EU/1/21/1579/003 10 flakonų
EU/1/21/1579/004 25 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nexviadyme 100 mg milteliai
avalgliukozidazė alfa
Paruoštą ir praskiestą leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Sanofi B.V.-NL

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nexviadyme 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui avalgliukozidazė alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nexviadyme ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nexviadyme
3. Kaip vartoti Nexviadyme
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nexviadyme
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nexviadyme ir kam jis vartojamas

Kas yra Nexviadyme?

Nexviadyme sudėtyje yra fermento, vadinamo avalgliukozidaze alfa, kuris yra natūralaus fermento, vadinamo rūgštine alfa-gliukozidaze (GAA), kopija. Šio fermento trūksta žmonėms, sergantiems Pompe liga.

Kam vartojamas Nexviadyme

Nexviadyme vartojamas gydyti bet kokio amžiaus žmonėms, sergantiems Pompe liga.

Pompe liga sergantys žmonės turi mažai fermento rūgštinės alfa-gliukozidazės (GAA). Šis fermentas padeda kontroliuoti glikogeno (angliavandenių rūšis) kiekį organizme. Glikogenas organizmui suteikia energijos, bet sergant Pompe liga dideli glikogeno kiekiai kaupiasi skirtinguose raumenyse ir juos pažeidžia. Šis vaistas organizmą papildo trūkstamu fermentu ir taip gali sumažinti glikogeno kaupimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nexviadyme

Nexviadyme vartoti draudžiama

Jeigu yra buvusios gyvybei pavojingos alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos avalgliukozidazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ir šios reakcijos pasireiškė po nutraukimo vėl atnaujinus vaisto vartojimą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Nexviadyme.

Nedelsiant pasitarkite su gydytoju, jeigu gydymas Nexviadyme sukelia:

- alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją (sunkią alerginę reakciją) – simptomus žr. toliau skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“
- su infuzija susijusią reakciją, pasireiškusią vaisto infuzijos metu ar praėjus kelioms valandoms po infuzijos – simptomus žr. toliau skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu Jums patino kojos arba patinimas išplito į visą kūną. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti Nexviadyme infuziją ir skirti tinkamą medicininį gydymą. Gydytojas taip pat nuspręs, ar galite tęsti avalgliukozidazės alfa vartojimą.

Kiti vaistai ir Nexviadyme

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėra informacijos apie Nexviadyme vartojimą nėščioms moterims. Nexviadyme negalima vartoti nėštumo metu, nebent gydytojas specialiai Jums tai rekomenduoja. Jeigu žindote, Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar galite vartoti Nexviadyme.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nexviadyme gali turėti silpną poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kadangi kaip su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti galvos svaigimas, mažas kraujospūdis ir mieguistumas, šios reakcijos infuzijos leidimo dieną gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Nexviadyme

Nexviadyme turi būti leidžiamas, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam patirties gydant pacientus, sergančius Pompe liga.

Prieš pradėdant leisti Nexviadyme, Jums gali būti skiriami kiti vaistai, skirti kai kuriems šalutiniams poveikiams mažinti. Tokie vaistai apima antihistamininius vaistus, steroidus ir karščiavimui mažinti skirtus vaistus (tokius kaip paracetamolis).

Nexviadyme dozė skiriama remiantis Jūsų kūno svoriu ir leidžiama kartą per 2 savaites.

- Rekomenduojama Nexviadyme dozė yra 20 mg/kg kūno svorio.

Infuzija namuose

Gydytojas gali apsvarstyti Nexviadyme infuzijos atlikimo namuose galimybę, jeigu tai yra saugu ir patogiu. Jeigu Nexviadyme infuzijos metu Jums pasireikštų bet kokie šalutiniai poveikiai, namuose atliekamos infuzijos komandos narys gali nutraukti infuziją ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

Tinkamo vartojimo instrukcija

Nexviadyme yra lašinamas į veną (infuzija į veną). Sveikatos priežiūros specialistui vaistas tiekiamas miltelių, kuriuos reikia sumaišyti su steriliu vandeniu ir prieš infuziją atskiesti gliukozės tirpalu, pavidalu.

Ką daryti pavartojus per didelę Nexviadyme dozę?

Per didelis Nexviadyme infuzijos greitis gali sukelti veido ir kaklo paraudimą.

Pamiršus pavartoti Nexviadyme

Jeigu pamiršote susileisti infuziją, susisieki su gydytoju. Jeigu Jums kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ir slaugytoją.

Nustojus vartoti Nexviadyme

Jeigu norite nutraukti gydymą Nexviadyme, pasitarkite su gydytoju. Nutraukus gydymą Jūsų ligos simptomai gali pablogėti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šalutiniai poveikiai pacientams dažniausiai pasireiškia Nexviadyme infuzijos leidimo metu arba greitai po infuzijos suleidimo. Turite nedelsiant pranešti gydytojui, jeigu Jums pasireiškė su infuzija susijusi reakcija arba alerginė reakcija. Siekiant apsaugoti nuo šių reakcijų, prieš infuziją gydytojas gali Jums skirti vaistų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos dažniausiai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo. Su infuzija susijusių reakcijų simptomai apima diskomfortą krūtinėje, padidėjusį kraujospūdį, padažnėjusį širdies plakimą, šaltkrėtį, kosulį, viduriavimą, nuovargį, galvos skausmą, į gripą panašią ligą, pykinimą, vėmimą, akių paraudimą, rankų ir kojų skausmą, odos paraudimą, odos niežulį, išbėrimą ir dilgėlinę.

Alerginės reakcijos

Alerginės reakcijos gali apimti tokius simptomus, kaip sunkumą kvėpuoti, krūtinės spaudimą, veido ir kaklo paraudimą, kosulį, galvos svaigimą, pykinimą, delnų ir pėdų paraudimą, delnų ir pėdų niežulį, apatinės lūpos ir liežuvio patinimą, mažą deguonies kiekį kraujyje ir išbėrimą.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs jautrumas
- Galvos skausmas
- Pykinimas
- Odos niežulys
- Išbėrimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anafilaksija (sunki alerginė reakcija)
- Svaigulys
- Miegoistumas
- Drebulys
- Deginimo pojūtis
- Akių paraudimas
- Akių niežulys
- Akių vokų patinimas
- Dažnas širdies plakimas
- Veido ir kaklo paraudimas
- Padidėjęs kraujospūdis
- Mažas kraujospūdis
- Odos ir lūpų pamėlimas
- Paraudimas su karščio pojūčiu
- Odos blyškumas
- Kosulys
- Sunkumas kvėpuoti
- Gerklės dirginimas
- Burnos ir gerklės skausmas
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Lūpų patinimas
- Liežuvio patinimas
- Pilvo skausmas
- Viršutinės pilvo dalies skausmas
- Nevirškinimas
- Dilgėlinė
- Rankų paraudimas
- Odos paraudimas

- Išbėrimas raudonomis dėmėmis
- Smarkus prakaitavimas
- Išbėrimas su niežuliu
- Odos plokštelė
- Raumenų spazmai
- Raumenų skausmas
- Rankų ar kojų skausmas
- Šono skausmas
- Nuovargis
- Šaltkrėtis
- Karščiavimas
- Diskomfortas krūtinėje
- Skausmas
- Į gripą panaši liga
- Infuzijos vietos skausmas
- Mažas deguonies kiekis kraujyje
- Silpnumas
- Veido patinimas
- Šalčio arba karščio pojūtis

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Akių uždegimas
- Tirpimas ar dilgčiojimas
- Ašarojimas
- Papildomi širdies dūžiai
- Greitas kvėpavimas
- Gerklės patinimas
- Burnos, liežuvio ar lūpų aptirpimas
- Burnos, liežuvio ar lūpų dilgčiojimas
- Sunkumas ryti
- Odos patinimas
- Odos spalvos pokytis
- Veido skausmas
- Padidėjusi kūno temperatūra
- Tirpalo patekimas į audinius infuzijos vietoje
- Sąnarių skausmas infuzijos vietoje
- Infuzijos vietos paraudimas
- Infuzijos vietos reakcija
- Infuzijos vietos niežulys
- Lokalizuota edema
- Rankų ir kojų patinimas
- Nenormalus kvėpavimo garsas (švokštimas)
- Kraujo tyrimas uždegimui nustatyti
- Sumažėjęs lytėjimo, skausmo ir temperatūros pojūtis
- Nemalonus pojūtis burnoje (įskaitant lūpų deginimo pojūtį)

Vaikams ir paaugliams pasireiškę šalutiniai poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo panašūs į suaugusiųjų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nexviadyme

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai:

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Ištirpintas vaistas:

Ištirpinus rekomenduojama nedelsiant praskiesti. Ištirpintas vaistas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val. šaldytuve, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

Praskiestas tirpalas:

Po praskiedimo rekomenduojama nedelsiant suvartoti. Praskiestas tirpalas gali būti laikomas 24 val., esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, bei vėliau 9 valandas paruoštą tirpalą laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko ar slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nexviadyme sudėtis

Veiklioji medžiaga yra avalgliukozidazė alfa. Viename flakone yra 100 mg avalgliukozidazės alfa. 1 ml ištirpinto tirpalo yra 10 mg avalgliukozidazės alfa, o po atskiedimo koncentracija svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos yra

- Histidinas
- Histidino hidrochloridas monohidratas
- Glicinas
- Manitolis
- Polisorbatas 80

Nexviadyme išvaizda ir kiekis pakuotėje

Avalgliukozidazė alfa yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami flakone (100 mg/flakone). Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5, 10 arba 25 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Milteliai yra balti arba šviesiai geltoni. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas. Paruoštą tirpalą reikia atskiesti.

Registruotojas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 Industries

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.

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

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

PortugalSanofi – 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

Tēl: +357 22 741741

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

Šis pakuotēs lapelis paskutinē kartā peržiūrētas

Išsami informācija apie šī vaistā pateikama Eiropas vaistū agentūras tīnklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tīnklalapius apie retas ligas ir jų gydymā.

<----->

Toliau pateikta informācija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Tirpinimas

Tirpinant vaistā naudokite aseptinę technikā.

1. Reikiamā flakonų skaičių ruošimui apskaičiuokite atsižvelgdami į kiekvieno paciento svorį ir rekomenduojamā 20 mg/kg arba 40 mg/kg dozē.
 $\text{Paciento svoris (kg)} \times \text{dozē (mg/kg)} = \text{paciento dozē (mg)}$. Paciento dozē (mg) dalijama iš 100 mg/flakone = flakonų, skirtų paruošti, skaičius. Jei flakonų skaičius išreikštas trupmena, suapvalinkite iki kito sveiko skaičiaus.
Pavyzdys: paciento svoris (16 kg) x dozē (20 mg/kg) = paciento dozē (320 mg). 320 mg padalijus iš 100 mg/flakonas = 3,2 flakonai; taigi reikia paruošti 4 flakonus.
Pavyzdys: paciento svoris (16 kg) x dozē (40 mg/kg) = paciento dozē (640 mg). 640 mg padalijus iš 100 mg/flakonas = 6,4 flakonai; taigi reikia paruošti 7 flakonus.
2. Išimkite reikiamā infuzijai flakonų skaičių iš šaldytuvo ir padėkite maždaug 30 minučių, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros.
3. Ištirpinkite miltelius kiekviename flakone lėtai įleisdami į kiekvienā flakonā 10,0 ml injekcinio vandens. Kiekviename flakone bus 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Venkite stipraus injekcinio vandens poveikio milteliams ir venkite putų susidarymo. Siekiant išvengti putų reikia lėtai lašinti injekcinį vandenį ant flakono vidinės sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Kiekvienā flakonā švelniai pajudinkite į šonus ir pasukiokite. Neapverskite, stipriai nesukite ar nekratykite flakono.
4. Flakonus su ištirtais milteliais nedelsdami vizualiai patikrinkite, ar nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei iš karto patikrinus matomos neskaidrios dalelės arba jei tirpalo spalva pakitusi, jo nenaudokite. Leiskite tirpalui visiškai ištirpti.

Skiedimas

5. Ištirtus miltelius reikia praskiesti 5 % gliukozės tirpalu iki galutinės koncentracijos nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml. Rekomenduojamas bendras infuzijos tūris, atsižvelgiant į paciento svorį, pateikiamas 1 lentelėje.
6. Iš kiekvieno flakono lėtai ištraukite ištirtą tirpalą (apskaičiuotā pagal paciento svorį).
7. Ištirtą tirpalą lėtai suleiskite tiesiai į 5 % gliukozės tirpalą. Venkite putų susidarymo infuzijos maišelyje ir kratymo. Venkite oro patekimo į infuzijos maišelį.
8. Švelniai apverskite ar paspaudinėkite infuzinį maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą. Nekretykite.

9. Norint išvengti atsitiktinai susidariusių dalelių ruošiant intraveninę Nexviadyje tirpalą, rekomenduojama infuzinėse sistemose naudoti 0,2 µm silpnai baltymus surišantį filtrą. Užbaigus infuziją, praplaukite intraveninį vamzdelį 5 % gliukozės tirpalu.
10. Negalima infuzuoti Nexviadyje per tą pačią intraveninę sistemą su kitais vaistais.

1 lentelė. Numatyti Nexviadyje 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozių intraveninės infuzijos tūriai pagal paciento svorį

Paciento svorio ribos (kilogramas)	Bendras 20 mg/kg (ml) dozės infuzijos tūris	Bendras 40 mg/ kg (ml) dozės infuzijos tūris
Nuo 1,25 iki 5	50	50
Nuo 5,1 iki 10	50	100
Nuo 10,1 iki 20	100	200
Nuo 20,1 iki 30	150	300
Nuo 30,1 iki 35	200	400
Nuo 35,1 iki 50	250	500
Nuo 50,1 iki 60	300	600
Nuo 60,1 iki 100	500	1000
Nuo 100,1 iki 120	600	1200
Nuo 120,1 iki 140	700	1400
Nuo 140,1 iki 160	800	1600
Nuo 160,1 iki 180	900	1800
Nuo 180,1 iki 200	1000	2000

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Infuzija namuose

Nexviadyje infuzijos namuose atlikimas gali būti svarstomas pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas ir kuriems keletą mėnesių nėra buvę vidutinio sunkumo ar sunkių ISR. Sprendimas, ar pacientui pereiti prie infuzijos atlikimo namuose, turi būti priimtas įvertinus pateiktą gydančio gydytojo rekomendaciją. Vertinant, ar pacientas gali atlikti infuziją namuose, reikia atsižvelgti į paciento gretutines ligas ir gebėjimą laikytis infuzijos atlikimo namuose reikalavimų. Reikia atsižvelgti į šiuos kriterijus:

- pacientui tuo metu neturi būti būklių, kurios, gydytojo nuomone, gali paveikti paciento gebėjimą toleruoti infuziją;
- pacientas laikomas kliniškai stabilu. Prieš pradėdant infuziją namuose, turi būti atliktas išsamus įvertinimas;
- pacientas, prižiūrint gydytojui, turinčiam Pompe ligos gydymo patirties, turėjo keletą mėnesių ligoninėje ar kitoje atitinkamoje paciento priežiūros įstaigoje būti gydomas Nexviadyje infuzijomis. Gerai toleruojamų infuzijų be ISR arba nesunkių ISR, kurie buvo kontroliuojami naudojant premedikaciją, dokumentavimas yra būtina sąlyga norint pradėti infuziją namuose;
- pacientas turi norėti ir sugebėti laikytis namuose atliekamos infuzijos procedūrų;
- sveikatos priežiūros specialistams turi būti sukurta ir prieinama infuzijos namuose infrastruktūra, ištekliai ir procedūros, įskaitant mokymą. Visą laiką infuzijos namuose metu ir tam tikrą laiką po infuzijos turi būti galimybė susisiekti su sveikatos priežiūros specialistu, priklausomai nuo paciento ankstesnių (prieš pradėdant infuzijas namuose) infuzijų toleravimo.

Jei pacientui atliekant infuziją namuose pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą. Vėlesnes infuzijas gali tekti atlikti ligoninėje ar kitoje ambulatorinėje įstaigoje, kol tokios nepageidaujamos reakcijos nebepasireikš. Dozės ir infuzijos greičio negalima keisti nepasitarus su atsakingu gydytoju.