

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nexviadyme 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg alfa avalglikozidāzes (*Avalglucosidasum alfa*).

Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 10,0 ml kopējā ekstrahējamā tilpuma ar koncentrāciju 10 mg alfa avalglikozidāzes* mililitrā.

*Alfa avalglikozidāze ir cilvēka skābā α -glikozidāze, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās (CHO) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, kas pēc tam tiek konjugēta ar apmēram 7 heksamannozes struktūrām (katra satur divas mannozes-6-fosfāta (M6P) gala grupas) pie oksidētiem sialskābes atlikumiem molekulā, tādējādi paaugstinot bis-M6P līmeni.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nexviadyme (alfa avalglikozidāze) ir indicēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai *Pompe* slimības (skābās α -glikozidāzes deficīts) pacientu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Nexviadyme lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi *Pompe* slimības vai citu iedzimtu vielmaiņas vai neiromuskulāru slimību ārstēšanā.

Devas

Pacienti var būt saņēmuši premedikāciju ar prethistamīna līdzekļiem, pretkrampju līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem, lai novērstu vai mazinātu alerģiskas reakcijas.

Ieteicamā alfa avalglikozidāzes deva ir 20 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada vienu reizi 2 nedēļās.

Devas pielāgošana pacientiem ar ZVPS (zīdaiņu vecumā sākusies Pompe slimība) pacientiem ZVSP pacientiem, kuriem, saņemot 20 mg/kg, stāvoklis neuzlabojas vai ir nepietiekama sirds, elpošanas un/vai motorās funkcijas atbildes reakcija, jāapsver devas palielināšana līdz 40 mg/kg katru otro nedēļu, ja nav bažu par drošumu (piemēram, smagu paaugstinātu jutību, anafilaktiskām reakcijām vai šķidruma pārslodzes risku).

Pacientiem, kuri nepanes alfa avalglikozidāzes devu 40 mg/kg katru otro nedēļu (piemēram, smaga paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas vai šķidruma pārslodzes risks), jāapsver devas samazināšana līdz 20 mg/kg katru otro nedēļu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Alfa avalglikozidāzes drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav vērtēta, un šiem pacientiem nevar ieteikt īpašas devu shēmas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Alfa avalglikozidāzes drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav vērtēta, un šiem pacientiem nevar ieteikt īpašas devu shēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (pacienti līdz 6 mēnešu vecumam)

Alfa avalglikozidāzes drošums un efektivitāte pacientiem līdz 6 mēnešu vecumam līdz šim nav pierādīta. Dati par pacientiem līdz 6 mēnešu vecumam nav pieejami.

Lietošanas veids

Nexviadyme flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai, un zāles jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Infūzija jāievada pakāpeniski, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju un komfortu. Infūziju ieteicams sākt ar sākotnējo ātrumu 1 mg/kg stundā un, ja nav ar infūziju saistītu reakciju (AISR) pazīmju, to pakāpeniski palielina ik pēc 30 minūtēm saskaņā ar 1. tabulu. Katrā solī pirms infūzijas ātruma palielināšanas jānosaka vitālie rādītāji.

1. tabula. Infūzijas ātruma grafiks

Ieteicamā deva		Infūzijas ātrums (mg/kg/stundā)					Aptuvenais ilgums (h)
		1. solis	2. solis	3. solis	4. solis	5. solis	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NP	4 līdz 5
40 mg/kg	4 soļu process	1	3	5	7	NP	7
	5 soļu process ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

NP – nav piemērojams

^a Pacientiem, kuriem ieteicamā deva ir 20 mg/kg un ķermeņa masa ir 1,25-5 kg, maksimālais infūzijas ātrums var būt 4,8 mg/kg stundā.

^b ZVPS pacientiem bez stāvokļa uzlabošanās devu ieteicams palielināt līdz 40 mg/kg reizi divās nedēļās. Pacientiem ar ķermeņa masu 1,25-5 kg maksimālais infūzijas ātrums var būt 9,6 mg/kg stundā.

Anafilakses vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas, vai smagu ar infūziju saistītu reakciju (AISR) gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Nexviadyme ievadīšana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Vieglu vai vidēji smagu paaugstinātas jutības reakciju vai AISR gadījumā var samazināt infūzijas ātrumu vai uz laiku pārtraukt infūziju un/vai uzsākt atbilstošu ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Simptomi var saglabāties, neskatoties uz īslaicīgu infūzijas pārtraukšanu, tāpēc ārstējošajam ārstam jānogaida vismaz 30 minūtes, līdz reakcijas simptomi izzūd, pirms izlemt par infūzijas pārtraukšanu atlikušajā dienas daļā. Ja simptomi mazinās, 30 minūtes infūzija jāatsāk ar pusi no ātruma vai mazāk no ātruma, kādā radās reakcijas, tad 15 līdz 30 minūtes ar par 50% palielinātu infūzijas ātrumu. Ja simptomi neatkārtojas, infūzijas ātrums jāpalielina līdz ātrumam, kādā radās reakcijas un jāapsver ātruma pakāpeniska palielināšana līdz maksimālā ātruma sasniegšanai.

Infūzija mājās apstākļos

Pacientiem, kuri labi panes infūzijas un kuriem anamnēzē vairākus mēnešus nav vidēji smagu vai smagu AISR, var apsvērt Nexviadyme infūziju mājās. Lēmums par pacienta pāreju uz mājās infūziju jāpieņem pēc novērtēšanas un ārstējošā ārsta ieteikuma. Novērtējot pacienta atbilstību infūzijas saņemšanai mājās apstākļos, jāņem vērā pacienta blakusslimības un spēja ievērot mājās infūzijas prasības. Jāņem vērā šādi kritēriji:

- pacientam nedrīkst būt vienlaicīgs stāvoklis, kas, pēc ārsta domām, varētu ietekmēt pacienta spēju panest infūziju;
- pacients tiek uzskatīts par medicīniski stabilu. Pirms infūzijas uzsākšanas mājās apstākļos ir jāveic visaptveroša novērtēšana;
- pacientam vairākus mēnešus jābūt saņēmušam Nexviadyme infūzijas slimnīcā vai ambulatoriski ārsta ar pieredzi *Pompe* slimības pacientu ārstēšanā uzraudzībā. Priekšnoteikums infūzijas uzsākšanai mājās ir dokumentētas, labi panestas infūzijas bez AISR vai vieglām AISR, kas ir kontrolētas ar premedikāciju;
- pacientam ir jābūt gribai un spējai ievērot procedūru infūzijai mājās apstākļos;
- jābūt nodrošinātai un veselības aprūpes speciālistam jābūt pieejamai infrastruktūrai, resursiem un procedūrām infūzijai mājās apstākļos, ieskaitot apmācības. Pirms infūzijas uzsākšanas mājās apstākļos veselības aprūpes speciālistam visu laiku jābūt pieejamam infūzijas mājās apstākļos laikā un noteiktu laiku pēc infūzijas atkarībā no pacienta panesamības.

Ja infūzijas laikā mājās pacientam rodas nevēlamas blakusparādības, nekavējoties jāpārtrauc infūzijas process un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turpmākās infūzijas var būt nepieciešams veikt slimnīcā vai atbilstošā ambulatorā iestādē, līdz nav šādu nevēlamu blakusparādību. Devu un infūzijas ātrumu nedrīkst mainīt bez konsultēšanās ar atbildīgo ārstu.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja terapijas atsākšana bijusi neveiksmīga (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi)

Ar Nexviadyme ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot Nexviadyme, jābūt viegli pieejamiem atbilstošiem medicīniskā atbalsta pasākumiem, ieskaitot kardiopulmonālās reanimācijas iekārtu, īpaši pacientiem ar sirds hipertrofiju un pacientiem ar ievērojami traucētu elpošanas funkciju.

Ja rodas smaga paaugstināta jutība vai anafilakse, Nexviadyme lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Jāapsver Nexviadyme atkārtotas lietošanas riski un ieguvumi pēc anafilakses vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Dažiem pacientiem infūzija tika atsākta ar lēnāku infūzijas ātrumu, lietojot mazāku devu nekā ieteicamā deva. Pacientiem ar smagu paaugstinātu jutību var apsvērt desensibilizācijas procedūru pret Nexviadyme. Ja tiek pieņemts lēmums par zāļu atkārtotu ievadīšanu, jāievēro īpaša piesardzība un jābūt pieejamiem atbilstošiem reanimācijas pasākumiem. Ja pacients panes infūziju, devu var palielināt, lai sasniegtu apstiprināto devu.

Ja rodas vieglas vai vidēji smagas paaugstinātas jutības reakcijas, var samazināt infūzijas ātrumu vai uz laiku pārtraukt infūziju.

Ar infūziju saistītas reakcijas (AISR)

Klīniskajos pētījumos ziņots, ka AISR rodas jebkurā laikā un/vai dažu stundu laikā pēc Nexviadyme infūzijas un, visticamāk, pie lielāka infūzijas ātruma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar akūtu pamatslimību Nexviadyme infūzijas laikā ir augstāks AISR risks. Pacientiem ar progresējošu *Pompe* slimību var būt traucēta sirds un elpošanas funkcija, kas var viņus predisponēt augstākam AISR izraisītu smagu komplikāciju riskam. Lai novērstu vai samazinātu AISR, var lietot prethistamīna līdzekļus, pretbrūža līdzekļus un/vai kortikosteroīdus. Tomēr AISR pacientiem var rasties arī pēc premedikācijas.

Ja rodas smagas AISR, jāapsver tūlītēja Nexviadyme ievadīšanas pārtraukšana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pēc smagām AISR jāapsver Nexviadyme atkārtotas lietošanas ieguvumi un riski. Dažiem pacientiem infūzija tika atsākta ar mazāku infūzijas ātrumu, lietojot mazāku devu nekā ieteicamā deva. Ja pacients panes infūziju, devu var palielināt, lai sasniegtu apstiprināto devu. Ja, neskatoties uz premedikāciju, rodas vieglas vai vidēji smagas AISR, infūzijas ātruma samazināšana vai īslaicīga infūzijas pārtraukšana var samazināt simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Ziņots par antivielām pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) gan pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti (95%), gan pacientiem, kuri iepriekš ārstēti (62%) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

AISR un paaugstinātas jutības reakcijas var rasties neatkarīgi no ADA attīstības. Lielākā daļa AISR un paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un tika ārstētas, izmantojot standarta klīnisko praksi. Klīniskajos pētījumos ADA attīstība neietekmēja klīnisko efektivitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ADA testēšanu var apsvērt, ja pacienti nereaģē uz terapiju. Pacientiem, kuriem ir alerģiskas reakcijas risks vai kuriem ir bijusi iepriekšēja anafilaktiska reakcija pret alfa alglikozidāzi, var apsvērt nevēlamu notikumu virzītu imunoloģisko testēšanu, ieskaitot IgG un IgE ADA noteikšanu.

Sazinieties ar vietējo Sanofi pārstāvniecību vai Sanofi ES medicīnisko dienestu par Sanofi īpašās aprūpes testēšanas pakalpojumiem.

Akūtas kardiorespiratorās mazspējas risks

Lietojot Nexviadyme pacientiem, kuriem var rasties šķidruma tilpuma pārslodze, vai pacientiem ar vienlaikus esošu akūtu elpceļu slimību vai sirds un/vai elpošanas funkcijas traucējumiem, kuriem ir indicēta šķidruma lietošanas ierobežošana, jāievēro piesardzība. Šādiem pacientiem infūzijas laikā var būt sirds vai elpošanas stāvokļa nopietnas saasināšanās risks. Nexviadyme infūzijas laikā jābūt viegli pieejamam atbilstošam medicīniskajam atbalstam un uzraudzības pasākumiem, un dažiem pacientiem var būt nepieciešams ilgāks novērošanas laiks, pamatojoties uz pacienta individuālajām vajadzībām.

Sirds aritmija un pēkšņa nāve vispārējās anestēzijas laikā centrālā vēnu katetra ievietošanai

Jāievēro piesardzība, ievadot vispārējo anestēziju katetra ievietošanai centrālajā vēnā vai citu ķirurģisku procedūru veikšanai ZVPS pacientiem ar sirds hipertrofiju.

Vispārējā anestēzija ZVPS pacientiem ar sirds hipertrofiju ir bijusi saistīta ar sirds aritmiju, ieskaitot sirds kambaru fibrilāciju, kambaru tahikardiju un bradikardiju, kas izraisījusi sirdsdarbības apstāšanos vai nāvi vai kuras dēļ bijusi nepieciešama sirds reanimācija vai defibrilācija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā alfa avalglikozidāze ir rekombinants cilvēka proteīns, ir maz ticams, ka tas varētu būt iesaistīts zāļu mijiedarbības reakcijās, kuru mediators ir citohroms P450.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Nexviadyme lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Uzskatīja, ka netieša ietekme uz augli pelēm ir saistīta ar anafilaktisku atbildes reakciju uz alfa avalglikozidāzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Secinājumus par to, vai Nexviadyme ir drošs lietošanai grūtniecības laikā, nevar izdarīt. Nexviadyme grūtniecības laikā būtu jālieto tikai tad, ja iespējamie ieguvumi mātei ir lielāki par iespējamiem riskiem, ieskaitot auglim.

Barošana ar krūti

Dati par Nexviadyme klātbūtni cilvēka pienā vai Nexviadyme ietekmi uz piena veidošanos vai ar krūti barotu zīdaini nav pieejami. Secinājumus par to, vai Nexviadyme ir vai nav drošs lietošanai bērna barošanas ar krūti laikā, nevar izdarīt. Nexviadyme bērna barošanas ar krūti laikā būtu jālieto tikai tad, ja iespējamie ieguvumi mātei ir lielāki par iespējamiem riskiem, ieskaitot risku ar krūti barotam bērnam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Klīnisko datu par Nexviadyme ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Dzīvnieku pētījumi ar pelēm neuzrādīja tēviņu vai mātīšu fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nexviadyme var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā ir ziņots par reiboni, hipotensiju un miegainību kā par AISR, infūzijas veikšanas dienā tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnas blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar Nexviadyme, bija respirators distress un drebuļi 1,4% pacientu un 0,7% pacientu katram bija galvassāpes, aizdusa, hipoksija, mēles tūska, slikta dūša, nieze, nātrene, ādas krāsas izmaiņas, diskomforts krūškurvī, drudzis, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, paaugstināta ķermeņa temperatūra, paātrināta sirdsdarbība un samazināts skābekļa piesātinājums. Par paaugstinātas jutības reakcijām ziņots 60,6% pacientu, anafilaksi –2,8% un AISR – 39,4% pacientu. Kopumā 4,9% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Nexviadyme, pavisam pārtrauca ārstēšanu: 2,8% pacientu katrs pārtrauca ārstēšanu šādu notikumu dēļ, ko uzskatīja par saistītiem ar Nexviadyme: respiratorais distress, diskomforts krūškurvī, reibonis, klepus, slikta dūša, pietvīkums, acu hiperēmija, nātrene un eritēma.

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības (>5%) bija nieze (13,4%), slikta dūša (12%), galvassāpes (10,6%), izsitumi (10,6%), nātrene (8,5%), drebuļi (7,7%), nogurums (7,7%) un eritēma (5,6%).

4 klīnisko pētījumu (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO un LTS13769/NEO-EXT) apkopotā drošuma analīze kopumā ietvēra 142 pacientus (118 pieaugušos un 24 pediatrikus pacientus (1 pediatrikais pacients tika tieši iekļauts 1. pētījuma atklātajā pagarinājuma periodā)), kuri tika ārstēti ar Nexviadyne. Blakusparādības, par kurām ziņots ar Nexviadyne ārstētiem pacientiem, ir uzskaitītas 2. tabulā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības katrā orgānu sistēmas klasē norādītas pēc biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Mazās pacientu populācijas dēļ nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 2 pacientiem, klasificētas kā biežas blakusparādības. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas radās ar Nexviadyne ārstētiem pacientiem klīnisko pētījumu apvienotajā analīzē (N=142)

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Vēlamais termins
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Konjunktivīts
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Bieži	Hipersensitivitāte Anafilakse
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk	Galvassāpes Reibonis Trīce Miegainība Dedzināšanas sajūta Parestēzija
Acu bojājumi	Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk	Acu hiperēmija Konjunktīvas hiperēmija Acu nieze Plakstiņu tūska Pastiprināta asarošana
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži Retāk	Tahikardija Ventrikulāras ekstrasistolēs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži	Hipertensija Pietvīkums Hipotensija Cianoze Karstuma viļņi Bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk	Klepus Dispnoja Respirators distress Rīkles kairinājums Orofaringeālas sāpes Tahipnoja Laringeāla tūska

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Vēlamais termiņš
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk	Slikta dūša Caureja Vemšana Lūpu pietūkums Mēles pietūkums Sāpes vēderā Sāpes vēdera augšdaļā Dispepsija Mutes hipostēzija Mutes parastēzija Disfāģija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk	Nieze Izsitumi Nātrene Eritēma Plaukstu eritēma Hiperhidroze Eritematozi izsitumi Niezoši izsitumi Ādas zvīņošanās Angioedēma Ādas krāsa izmaiņas
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Bieži Bieži Bieži	Muskuļu spazmas Mialģija Sāpes ekstremitātēs Sāpes sānos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk	Nogurums Drebuļi Diskomforts krūškurvī Sāpes Gripai līdzīga slimība Sāpes infūzijas vietā Paaugstināta ķermeņa temperatūra Astēnija Sejas tūska Aukstuma sajūta Karstuma sajūta Gausums Sāpes sejā Hiperēmija Ekstravazācija infūzijas vietā Locītavu sāpes infūzijas vietā Izsitumi infūzijas vietā Reakcija infūzijas vietā Nātrene infūzijas vietā Lokalizēta tūska Perifērs pietūkums

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Vēlamais termins
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts asinsspiediens
	Bieži	Samazināts skābekļa piesātinājums
	Bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
	Retāk	Paātrināta sirdsdarbība
	Retāk	Patoloģiska elpošanas skaņa
	Retāk	Palielināts komplementa faktors
	Retāk	Paaugstināts imūnkompleksa līmenis

2. tabulā iekļauti ar ārstēšanu saistītus nevēlamus notikumus, ko uzskata par bioloģiski ticami saistītiem ar alfa avalglikozidāzi, pamatojoties uz alfa alglikozidāzes zāļu aprakstu.

Salīdzinošā pētījumā EFC14028/COMET 100 VSPS (vēlu sākušās *Pompe* slimības) pacienti vecumā no 16 līdz 78 gadiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši enzīmu aizstājterapiju, tika ārstēti vai nu ar 20 mg/kg Nexviadyme (n=51), vai ar 20 mg/kg alfa alglikozidāzes (n=49). Dubultmaskētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā 49 nedēļas ilgā periodā par nopietnām blakusparādībām ziņots 2% pacientu, kuri ārstēti ar Nexviadyme, un 6,1% pacientu, kuri ārstēti ar alfa alglikozidāzi. Kopumā 8,2% pacientu, kuri pētījumā saņēma alfa alglikozidāzi, blakusparādību dēļ pavisam pārtrauca ārstēšanu; neviens no Nexviadyme grupas pacientiem pavisam nepārtrauca ārstēšanu. Ar Nexviadyme ārstētiem pacientiem visbiežāk ziņotās blakusparādības (> 5%) bija galvassāpes, slikta dūša, nieze, nātrene un nogurums.

Starpt 95 pacientiem, kuri tika iekļauti EFC14028/COMET atklātajā pagarinājuma periodā, bija 51 pacients, kurš turpināja ārstēšanos ar Nexviadyme, un 44 pacienti, kuriem alfa alglikozidāze tika nomainīta ar Nexviadyme.

Atklātajā pagarinājuma periodā par nopietnām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 3 (5,8%) pacienti, kuri visu pētījuma laiku turpināja ārstēšanos ar Nexviadyme, un 3 (6,8%) pacienti, kuriem terapija tika nomainīta uz Nexviadyme. Nevēlamās blakusparādības, par kurām pacienti, kuri turpināja ārstēšanos ar Nexviadyme visu pētījuma laiku, ziņoja visbiežāk (> 5%), bija slikta dūša, drebuļi, eritēma, nieze un nātrene. Nevēlamās blakusparādības, par kurām visbiežāk (> 5%) ziņoja pacienti, kuriem terapija tika nomainīta uz Nexviadyme, bija nieze, izsitumi, galvassāpes, slikta dūša, drebuļi, nogurums un nātrene.

Papildu bērns, kurš tika tieši iekļauts atklātā pagarinājuma periodā, neziņoja par nevēlamām blakusparādībām vai AISR.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaksi)

Apkopotajā drošuma analīzē 86/142 (60,6%) pacientiem radās paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot 7/142 (4,9%) pacientus, kuri ziņoja par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, un 4/142 (2,8%) pacientus, kuriem bija anafilakse. Dažas no paaugstinātas jutības reakcijām bija IgE mediētas. Anafilakses pazīmes un simptomi ietvēra mēles tūsku, hipotensiju, hipoksiju, elpošanas distresu, spiedienu krūškurvī, ģeneralizētu tūsku, vispārēju pietūkumu, karstuma sajūtu, klepu, reiboni, dizartriju, saspringuma sajūtu rīklē, disfāģiju, sliktu dūšu, plaukstu apsārtumu, pietūkušu apakšlūpu, samazinātas elpošanas skaņas, apsārtumu uz pēdām, pietūkušu mēli, niezošas plaukstu un pēdas un skābekļa desaturāciju. Smagu paaugstinātas jutības reakciju simptomu ietvēra mēles tūsku, elpošanas mazspēju, respiratoro distresu, ģeneralizētu tūsku, eritēmu, nātreni un izsitumus.

Ar infūziju saistītas reakcijas (AISR)

Apkopotajā drošuma analīzē par AISR ziņoja apmēram 56/142 (39,4%) pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar alfa avalglikozidāzi. 6/142 (4,2%) pacientiem ziņoja par smagām AISR, ieskaitot respiratorā distresu, hipoksijas, diskomforta krūškurvī, ģeneralizētas tūsкас, mēles tūsкас, disfāģijas, sliktas dūšas, eritēmas, nātrenes un paaugstināta vai pazemināta asinsspiediena simptomus. AISR, par kurām ziņots vairāk nekā 1 pacientam, ietvēra respiratoru distresu, nepatīkamu sajūtu krūškurvī, dispnoju, klepu, samazinātu piesātinājumu ar skābekli, rīkles kairinājumu, dispepsiju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, lūpu pietūkumu, mēles pietūkumu, eritēmu, palmāru eritēmu, izsitumus, eritematozus izsitumus, niezi, nātreni, hiperhidrozi, ādas zvīņošanos, acu hiperēmiju, plakstiņu tūsku,

sejas tūsķu, paaugstinātu vai pazeminātu asinsspiedienu, tahikardiju, galvassāpes, reiboni, trīci, dedzināšanas sajūtu, sāpes (tai skaitā sāpes ekstremitātēs, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes mutes dobumā un rīklē un sāpes ķermeņa sānos), miegainību, gausumu, nogurumu, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, gripai līdzīgu slimību, drebuļus, pietvīkumus, karstuma vai aukstuma sajūtu, cianozi un bālumu. Lielākā daļa AISR tika novērtētas kā vieglas vai vidēji smagas.

Salīdzinošā pētījumā EFC14028/COMET mazāk VSPS pacientu alfa avalglikozidāzes grupā ziņoja par vismaz 1 AISR (13/51 [25,5%]), salīdzinot ar alfa alglikozidāzes grupu (16/49 [32,7%]). Par smagām AISR netika ziņots alfa avalglikozidāzes grupas pacientiem, bet tika ziņots 2 pacientiem alfa alglikozidāzes grupā (reibonis, redzes traucējumi, hipotensija, dispnoja, auksti sviedri un drebuļi). Visbiežāk ziņotās terapijas izraisītās AISR (>2 pacientiem) alfa avalglikozidāzes grupā bija nieze (7,8%) un nātrene (5,9%) un alfa alglikozidāzes grupā bija slikta dūša (8,2%), nieze (8,2%) un pietvīkums (6,1%). Lielākā daļa AISR, par kurām ziņots 7 (13,7%) pacientiem, bija vieglas smaguma pakāpes alfa avalglikozidāzes grupā un 10 (20,4%) pacientiem alfa alglikozidāzes grupā.

Atklātajā pagarinājuma periodā par AISR tika ziņots 12 (23,5%) pacientiem, kuri ārstēšanos ar Nexviadyme turpināja visu pētījuma laiku; AISR, par kurām ziņoja vairāk nekā 1 pacients, bija slikta dūša, drebuļi, eritēma, nieze, paaugstināta ķermeņa temperatūra, nātrene, izsitumi un acu hiperēmija. Par AISR tika ziņots 22 (50%) pacientiem, kuriem terapija tika nomainīta uz Nexviadyme; AISR, par kurām tika ziņots vairāk nekā 1 pacientam, bija nieze, galvassāpes, izsitumi, slikta dūša, drebuļi, nogurums, nātrene, respirators distress, aukstuma sajūta, nepatīkama sajūta krūškurvī, eritēma, eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi, ādas zvīņošanās, dedzināšanas sajūta, pietūkušas lūpas un pietūkusi mēle. AISR skaits abās grupās laika gaitā samazinājās.

Imūngenitāte

ADA atbildes reakcijas uz alfa avalglikozidāzi sastopamība ar Nexviadyme ārstētiem pacientiem ar *Pompe* slimību norādīta 3. tabulā. Laika mediāna līdz serokonversijai bija 8,3 nedēļas.

Iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem AISR rašanos novēroja gan ADA pozitīviem, gan negatīviem pacientiem. AISR un paaugstinātas jutības sastopamības palielināšanos novēroja pie lielākiem IgG ADA titriem. Neārstētiem pacientiem novēroja AISR sastopamības pieauguma tendenci, palielinoties ADA titriem, ar vislielāko ziņoto AISR sastopamību (69,2%) augsta ADA maksimālā titra diapazonā $\geq 12\ 800$, salīdzinot ar sastopamību 33,3% pacientiem ar vidēju ADA titru 1 600-6 400, ar sastopamību 14,3%, kuriem ADA titrs ir mazs 100-800, un 33,3% sastopamību tiem, kuriem ADA bija negatīvs. Ar enzīmu aizstājterapiju (EAT) ārstētiem pieaugušiem pacientiem AISR un paaugstinātas jutības gadījumi radās vairāk pacientiem, kuriem attīstījās ārstēšanā radušās ADA, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija ADA negatīvas. Vienam (1) iepriekš neārstētam pacientam un 2 iepriekš ārstētiem pacientiem attīstījās anafilakse. AISR rašanās bija līdzīga pediatriiskiem pacientiem ar ADA pozitīvu un negatīvu statusu. Vienam ārstētam pediatriiskam pacientam attīstījās anafilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā EFC14028/COMET 81 no 96 (84,4%) pacientiem ārstēšanas laikā izveidojās ADA. Lielākajai daļai pacientu ADA titrs bija diapazonā no zema līdz vidējam, bet 7 pacienti ziņoja par augstiem noturīgiem antivielu titriem (*High Sustained Antibody Titers*, HSAT) pret Nexviadyme. ADA krusteniskās reaktivitātes vērtējums 49. nedēļā parādīja, ka 3 (5,9%) pacientiem radās antivielas, kas bija krusteniski reaktīvas pret alfa alglikozidāzi un pret Nexviadyme. Pacientiem ar augstu titru tika novērota dažāda ietekme uz FK, FD un efektivitātes parametriem, tomēr lielākajai daļai pacientu klīniski nozīmīga ADA ietekme uz efektivitāti netika novērota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

3. tabula. Ārstēšanā radušās ADA sastopamība VSPS un ZVPS pacientu populācijā

	Nexviadyme					
	Neārstēti pacienti Alfa avalglikozi -dāzes ADA ^a	Ārstēti pacienti ^b Alfa avalglikozidāzes ADA				
		Pieaugušie	Pieaugušie	Bērni	Bērni	
		20 mg/kg katru otro nedēļu	20 mg/kg katru otro nedēļu	20 mg/kg katru otro nedēļu	40 mg/kg katru otro nedēļu	
		(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)	
ADA pētījuma sākumā		2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)	
Ārstēšanas laikā radušās ADA		59 (95,2)	36 (62,1)	1(16,6)	9 (56,3)	
Neitralizējoša antiviela						
Abi neitralizējošo antivielu tipi		14 (22,6)	5 (8,6)	0	0	
Tikai enzīma aktivitātes inhibīcija		5 (8,1)	6 (10,3)	0	0	
Tikai enzīma uzņemšanas inhibīcija		12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)	

^a Ietver divus pediatriškos pacientus

^b Ārstētie pacienti pirms klīniskā pētījuma vai tā laikā saņēma alfa alglglikozidāzes terapiju diapazonā no 0,9 līdz 9,9 gadiem pieaugušiem pacientiem un no 0,6 līdz 11,8 gadiem pediatriškiem pacientiem.

^c Nav noteikts

Pediatriiskā populācija

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pediatriiskajā populācijā (19 pediatriiskie pacienti ar ZSPS no 1 līdz 12 gadu vecumam (vidējais vecums 6,8 gadi) un divi pediatriiskie pacienti (9 un 16 gadus veci) ar VSPS), bija līdzīgas pieaugušajiem ziņotajām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārmērīgs Nexviadyme infūzijas ātrums var izraisīt karstuma viļņus. Klīniskajā pētījumā pediatriiskie pacienti saņēma devas līdz 40 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās, un pēc lielākām devām īpašas pazīmes un simptomi netika identificēti. Informāciju par rīcību nevēlamu blakusparādību gadījumā skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi - enzīmi, ATĶ kods: A16AB22.

Darbības mehānisms

Alfa avalglikozidāze ir rekombinanta cilvēka skābā α -glikozidāze (rhGAA), kas nodrošina eksogēnu GAA avotu. Alfa avalglikozidāze ir alfa alglikozidāzes modifikācija, kurā apmēram 7 heksamannozes struktūras, katra saturoša 2 terminālās mannozes-6-fosfāta (bis-M6P) daļas, ir konjugētas ar alfa alglikozidāzes oksidētajām sialskābes atliekām. Alfa avalglikozidāzei ir 15-kārtīgs alfa mannozes-6-fosfāta (M6P) daļu palielinājums, salīdzinot ar alfa alglikozidāzi. Ir pierādīts, ka saistīšanās ar M6P receptoriem uz šūnu virsmas notiek ar ogļhidrātu grupām uz GAA molekulas, pēc kā tā tiek internalizēta un transportēta lizosomās, kur notiek proteolītiskā šķelšanās, kā rezultātā palielinās enzīmātiskā aktivitāte glikogēna noārdīšanai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie pētījumi ar pacientiem ar VSPS

1. pētījums, EFC14028/COMET, bija daudznacionāls, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts pētījums, kurā ārstēšanas sākumā tika salīdzināta Nexviadyme un alfa alglikozidāzes efektivitāte un drošums 100 iepriekš neārstētiem VSPS pacientiem vecumā no 16 līdz 78 gadiem. Pacientus randomizēja proporcijā 1:1, pamatojoties uz sākotnējo forsēto vitālo kapacitāti (FVK), dzimumu, vecumu un valsti, lai 12 mēnešus (49 nedēļas) saņemtu 20 mg/kg Nexviadyme vai alfa alglikozidāzes vienu reizi katru otro nedēļu.

1. pētījumam bija atklāts terapijas pagarinājuma periods, kura laikā visiem alfa alglikozidāzes grupas pacientiem terapija tika nomainīta uz Nexviadyme, un ārstēšana tika turpināta vismaz 145 nedēļas. Kopumā atklātajā periodā iesaistījās 95 pacienti (51 no Nexviadyme grupas un 44 no alfa alglikozidāzes grupas). Viens papildu pediatriks pacients tika iekļauts tieši terapijas pagarinājuma periodā un lietoja Nexviadyme.

1. pētījuma primārais mērķa kritērijs bija FVK izmaiņas % no prognozējamās vērtības vertikālā stāvoklī laikā no pētījuma sākuma līdz 12 mēnešiem (49. nedēļa). 49. nedēļā ar Nexviadyme un alfa alglikozidāzi ārstētiem pacientiem paredzamās MK (mazāko kvadrātu) vidējās FVK % izmaiņas (SE) bija attiecīgi 2,89% (0,88) un 0,46% (0,93). Prognozētā klīniski nozīmīgā vidējā MK starpība 2,43% (95% TI: -0,13; 4,99) starp Nexviadyme un alfa alglikozidāzes FVK % pārsniedza iepriekš noteikto līdzvērtības robežu -1,1 un sasniedza statistisko līdzvērtību ($p = 0,0074$). Pētījumā netika konstatēts statistiskais nozīmīgums attiecībā uz pārkumu ($p = 0,0626$), un sekundāro mērķa kritēriju pārbaude tika veikta bez liela skaita pielāgojuma.

Primārā mērķa kritērija rezultāti ir sīki raksturoti 4. tabulā.

Pacientiem, kuriem terapija no alfa alglikozidāzes uz Nexviadyme tika nomainīta pēc 49. nedēļas, prognozētā FVC % LS vidējās izmaiņas no 49. nedēļas līdz 145. nedēļai bija 0,81 (1,08) (95 % TI: -1,32, 2,95). Prognozētā FVC % stabilizācija pēc terapijas maiņas uz Nexviadyme alfa alglikozidāzes grupā saglabājās, un tas bija līdzīgs kā Nexviadyme grupā 145. nedēļā. Pacientiem, kuri turpināja dalību Nexviadyme grupā, saglabājās prognozētā FVC % uzlabojums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu.

4. tabula. MK vidējās FVK izmaiņas % no prognozējamās vērtības laikā no pētījuma sākuma līdz 49. nedēļai vertikālā stāvoklī

		Nexviadyne (n=51)	Alfa alglukozidāze (n=49)
Forsētā vitālā kapacitāte % no prognozējamās vērtības vertikālā stāvoklī			
Pirms-ārstēšanas sākuma stāvoklis	Vidējā (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
13. nedēļa	MK vidējās (SE) izmaiņas no sākuma stāvokļa	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
25. nedēļa	MK vidējās (SE) izmaiņas no sākuma stāvokļa	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
37. nedēļa	MK vidējās (SE) izmaiņas no sākuma stāvokļa	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
49. nedēļa	Vidējā (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Vērtētās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 49. nedēļai (JMAM)	MK vidējās (SE) izmaiņas no sākuma stāvokļa	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Vērtētā izmaiņu starpība starp grupām no sākuma stāvokļa līdz 49. nedēļai (JMAM)	Vidējais MK (95% TI) p-vērtība ^b p-vērtība ^c	2,43 ^a (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626	

JMAM: jaukta modeļa atkārtots mērījums.

^a Pamatojoties uz JMAM modeli, modelis kā fiksētus efektus iekļauj sākuma stāvokļa FVK % no prognozējamās vērtības (kā nepārtrauktas) dzimumu, vecumu (sākuma stāvokļa gados), ārstēšanas grupu, apmeklējumu, mijiedarbības /laiku starp ārstēšanas grupu un apmeklējumu.

^b Līdzvērtības robeža -1.1%.

^c Pārākums nav sasniegts.

Galvenais 1. pētījuma sekundārais mērķa kritērijs bija 6 minūtēs veiktās kopējās distances izmaiņas (6 minūšu iešanas tests, 6MIT) no sākuma stāvokļa līdz 12 mēnešiem (49. nedēļa). 49. nedēļā MK vidējās izmaiņas 6MIT no sākuma stāvokļa (SE) pacientiem, kurus ārstēja ar Nexviadyne un alfa alglukozidāzi, bija attiecīgi 32,21 m (9,93) un 2,19 m (10,40). MK vidējā starpība 30,01 m (95% TI: 1,33; 58,69) norādīja uz skaitlisku uzlabošanos, lietojot Nexviadyne, salīdzinājumā ar alfa alglukozidāzi. 6MIT rezultāti ir sīki raksturoti 5. tabulā.

Pacientiem, kuriem terapija no alfa alglukozidāzes uz Nexviadyne tika nomainīta pēc 49. nedēļas, 6MWT (noietā attāluma metros) LS vidējās izmaiņas no 49. nedēļas līdz 145. nedēļai bija -2,3 m (10,6), 95% TI: -23,2, 18,7. 6MWT stabilizācija 145. nedēļā tika novērota pēc pārejas no alfa alglukozidāzes grupas uz Nexviadyne. Nexviadyne grupas dalībniekiem saglabājās uzlabojums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu.

Pētījuma papildu sekundārie mērķa kritēriji bija maksimālais ieelpas spiediens (MIeS), maksimālais izelpas spiediens (MIzS), rokas tvēriena dinamometrijas (RTD) kopsavilkuma rādītājs, ātra motorās funkcijas testa (ĀMFT) kopējais vērtējums un SF-12 (pārskats par ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, fiziskās un garīgās komponentes rādītāji). Šo mērķa kritēriju rezultāti ir sīki raksturoti 5. tabulā.

Iepriekš neārstētiem pacientiem ar VDPS vecumā no 16 līdz 78 gadiem, kuri sāka 20 mg/kg Nexviadyne lietošanu reizi divās nedēļās, urīna heksozes tetrasaharīdu vidējās procentuālās (SD) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 49. nedēļai bija -53,90% (24,03), kas pacientiem, kuri turpināja ārstēšanos ar Nexviadyne, 145. nedēļā bija saglabājušās -53,35% līmenī (72,73). Pacientiem, kuri sāka 20 mg/kg alfa alglukozidāzes lietošanu reizi divās nedēļās, urīna heksozes tetrasaharīdu vidējās procentuālās (SD) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 49. nedēļai bija -10,8% (32,33) un 145. nedēļā pēc terapijas maiņas no alfa alglukozidāzes uz Nexviadyne samazinājās vēl vairāk līdz -48,04% (41,97).

5. tabula. Papildu sekundāro mērķa kritēriju MK vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 49. nedēļai

Mērķa kritērijs	Nexviadyme MK vidējās izmaiņas (SE)	Alfa alglikozidāze MK vidējās izmaiņas (SE)	MK vidējā starpība
6 minūšu iešanas testa (6MIT) distance (metri) ^{a, b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30.01 (1,33; 58,69)
Maksimālais ieelpas spiediens (MIeS) (% no prognozējamās vērtības) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Maksimālais izelpas spiediens (MIzS) (% no prognozējamās vērtības) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,8)
Rokas tvēriena dinamometrijas (RTD) kopsavilkuma rādītājs	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Ātra motorās funkcijas testa (ĀMFT) kopējais rādītājs	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Pārskats par ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (SF-12)	FKK ^d rādītājs: 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)
	GKK ^e rādītājs: 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)

^a JMAM modelī 6MIT distance tiek pielāgota atkarībā no sākotnējā FVK, kas izteikts % no prognozējamās vērtības, un sākotnējā 6MIT (noietais attālums metros), vecuma (sākotnējie gadi), dzimuma, ārstēšanas grupas, apmeklējuma un ārstēšanas-apmeklējuma mijiedarbības kā fiksētas iedarbības.

^b MK vidējās (SE) izmaiņas no 13., 25. un 37. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) un 28,43 (9,06) alfa avalglikozidāzes grupā un 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) un 15,49 (9,48) alfa alglikozidāzes grupā.

^c *Post-hoc* jutīguma analīze, izslēdzot 4 pacientus (2 katrā ārstēšanas grupā) ar suprafizioloģiskām MIeS un MIzS vērtībām.

^d FKK – fiziskās komponentes kopsavilkums.

^e GKK – garīgās komponentes kopsavilkums.

SF (*short form*) – īsais variants.

Atklātā, nekontrolētā pētījumā ar VSPS pacientiem FVK % no prognozējamās vērtības un 6MIT uzrādīja efekta saglabāšanos, ilgstoši lietojot alfa avalglikozidāzi 20 mg/kg devā katru otro nedēļu līdz 6 gadiem.

Klīniskais pētījums ar ZVPS pacientiem

2. pētījums, ACT14132/mini-COMET, bija vairākpakāpju, 2. fāzes, atklāta, daudzcentru, daudznacionāla, atkārtotu palielinošos Nexviadyme devu kohorta pediatriem ZVPS pacientiem (1-12 gadu vecumā), kuriem alfa alglikozidāzes terapijas saņemšanas laikā bija vērojama klīniskā stāvokļa pasliktināšanās vai par optimālo sliktāka atbildes reakcija. Pētījumā kopumā iekļāva 22 pacientus; 1. kohortā bija 6 pacienti, kuriem bija klīniska pasliktināšanās un kuri katru otro nedēļu 25 nedēļas saņēma 20 mg/kg, 2. kohortā bija 5 pacienti, kuriem bija klīniska pasliktināšanās un kuri katru otro nedēļu 25 nedēļas saņēma 40 mg/kg, un 3. kohortā bija 11 pacienti, kuriem bija par optimālo sliktāka atbildes reakcija un kuri saņēma vai nu Nexviadyme 40 mg/kg katru otro nedēļu 25 nedēļas (5 pacienti), vai alfa alglikozidāzi stabilajā pirmspētījuma devā (robežās no 20 mg/kg katru otro nedēļu līdz 40 mg/kg katru nedēļu) 25 nedēļas (6 pacienti).

2. pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt Nexviadyme ievadīšanas drošumu un panesamību. Sekundārais mērķis bija noteikt Nexviadyme efektivitāti. Dati liecināja par lielo motoro funkciju klasifikācijas 88 mērījumu (LMFM-88), ātrās motorās funkcijas testa (ĀMFT), *Pompe* pediatrikās

invaliditātes novērtēšanas skalas (*Pompe-PEDI, Pompe pediatric evaluation of disability inventory*), kreisā kambara masas (KKM) Z rādītāja, plakstiņu stāvokļa mērījumu stabilizēšanos vai efektivitātes rezultātu uzlabošanos pacientiem, kuriem tie iepriekš samazinājās vai bija nepietiekami kontrolēti ar alfa alglukozidāzi. Ārstēšanas efekts bija izteiktāks, lietojot 40 mg/kg katru otro nedēļu, salīdzinājumā ar 20 mg/kg katru otro nedēļu. Diviem no sešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Nexviadyme ar devu 20 mg/kg katru otro nedēļu (1. kohorta), konstatēja turpmāku klīnisko pasliktināšanos un devu palielināja no 20 līdz 40 mg/kg katru otro nedēļu attiecīgi 55. un 61. nedēļā. Visiem pacientiem, kuri katru otro nedēļu saņēma 40 mg/kg, šī deva saglabājās visā pētījuma laikā bez turpmākas klīniskās pasliktināšanās.

Pediatriem ZVPS pacientiem (<18 gadu vecumā), kuri tika ārstēti ar Nexviadyme 40 mg/kg katru otro nedēļu un kuriem, ārstējot ar alfa alglukozidāzi, bija klīniskā pasliktināšanās (2. kohorta) vai par optimālo sliktāka klīniskā atbildes reakcija (3. kohorta), urīna heksozes tetrasaharīdu daudzuma procentuālās izmaiņas (SD) pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -40,97% (16,72) un -37,48% (17,16). Pacientiem, kuru stāvoklis iepriekš pasliktinājās, ārstējot ar Nexviadyme ar devu 20 mg/kg katru otro nedēļu, vidējās (SD) procentuālās izmaiņas bija 0,34% (42,09).

Ārstēšanas ar Nexviadyme ilgtermiņa ietekme tika novērtēta 10 pacientiem 49. nedēļā, 8 pacientiem 73. nedēļā un 3 pacientiem 97. nedēļā. Pacientiem ar ZVPS, kuru stāvoklis iepriekš pasliktinājās, lietojot alfa alglukozidāzi, īpašu pasliktinošos raksturlielumu efektivitāte, vērtējot pēc motorās funkcijas, sirds kreisā kambara masas un plakstiņu stāvokļa mērījumiem, saglabājās līdz 2 gadu garumā.

Pediatrikālā populācija

Deviņpadsmit ZVPS pediatrikie pacienti vecumā no 1 līdz 12 gadiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar alfa alglukozidāzi, tika ārstēti ar Nexviadyme (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu), un divi VSPS pediatrikie pacienti 9 un 16 gadu vecumā tika ārstēti ar Nexviadyme.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Nexviadyme vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās *Pompe* slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pompe reģistrs

Medicīnas un veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti reģistrēt pacientus ar diagnosticētu *Pompe* slimību tīmekļa vietnē “www.registrynxt.com”. Šajā reģistrā pacientu dati tiks apkopoti anonīmi. “*Pompe* reģistra” mērķis ir uzlabot izpratni par *Pompe* slimību un laika gaitā uzraudzīt pacientus un viņu atbildes reakciju uz enzīmu aizstājterapiju ar galīgo mērķi uzlabot šo pacientu klīniskos rezultātus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacienti ar vēlu sākušos *Pompe* slimību (VSPS)

Alfa avalglukozidāzes farmakokinētika tika novērtēta populācijas analīzē, kurā piedalījās 75 VSPS pacienti vecumā no 16 līdz 78 gadiem, kuri katru otro nedēļu saņēma 5 līdz 20 mg/kg alfa avalglukozidāzes.

Pacienti ar zīdaiņa vecumā sākušos *Pompe* slimību (ZSPS)

Alfa avalglukozidāzes farmakokinētika tika raksturota 16 pacientiem vecumā no 1 līdz 12 gadiem, kurus ārstēja ar alfa avalglukozidāzi, tostarp 6 pacientiem, kurus ārstēja ar 20 mg/kg, un 10 pacientiem, kurus katru otro nedēļu ārstēja ar 40 mg/kg devām. Visi pacienti bija iepriekš ārstēti.

Uzsūkšanās

VSPS pacientiem, ar i.v. infūziju ievadot 20 mg/kg 4 stundas katru otro nedēļu, vidējā C_{max} un vidējais AUC_{2W} bija attiecīgi 273 µg/ml (24%) un 1220 µg h/ml (29%).

ZSPS pacientiem, ar i.v. infūziju ievadot 20 mg/kg 4 stundas katru otro nedēļu un ar i.v. infūziju ievadot 40 mg/kg 7 stundas katru otro nedēļu, vidējā C_{max} bija robežās no 175 līdz 189 µg/ml, lietojot 20 mg/kg devu, un no 205 līdz 403 µg/ml, lietojot 40 mg/kg devu. Vidējais AUC_{2W} bija robežās no 805 līdz 923 µg h/ml, lietojot 20 mg/kg devu, un no 1720 līdz 2630 µg h/ml, lietojot 40 mg/kg devu.

Izkliede

VSPS pacientiem tipiskais populācijas FK modelis paredzēja alfa avalglikozidāzes centrālās daļas izkļādes tilpumu 3,4 l.

ZSPS pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa avalglikozidāzi 20 mg/kg un 40 mg/kg katru otro nedēļu, vidējais izkļādes tilpums līdzsvara stāvoklī bija robežās no 3,5 līdz 5,4 l.

Eliminācija

VSPS pacientiem tipiskais populācijas PK modelis paredzēja lineāro klīrensu 0,87 l/h. Pēc 20 mg/kg devas lietošanas katru otro nedēļu vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 1,55 stundas.

ZSPS pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa avalglikozidāzi 20 mg/kg un 40 mg/kg katru otro nedēļu, vidējais plazmas klīrenss bija robežās no 0,53 līdz 0,70 l/h un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā no 0,60 līdz 1,19 stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa avalglikozidāzes iedarbība VSPS pacientiem palielinājās proporcionāli devai no 5 līdz 20 mg/kg un no 20 līdz 40 mg/kg ZSPS pacientiem. Pēc katras otrās nedēļas devas uzkrāšanās netika novērota.

Imūngenitāte

1. pētījumā, EFC14028/COMET, 95,2% pacientu (59 no 62 pacientiem), kuri saņēma Nexviadyme, attīstījās ārstēšanas izraisītas ADA. Ņemot vērā ADA atbildes reakciju daudzveidību, skaidra ADA titra maksimuma un ietekmes uz FK tendence pacientiem 49. nedēļā nebija novērota.

Īpašas populācijas

Populācijas farmakokinētiskās analīzes VSPS pacientiem norādīja, ka ķermeņa masa, vecums un dzimums būtiski neietekmē alfa avalglikozidāzes farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Alfa avalglikozidāzes farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāls pētījums par nieru darbības traucējumu ietekmi uz alfa avalglikozidāzes farmakokinētiku netika veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzes datiem par 75 VSPS pacientiem, kuri saņēma 20 mg/kg, ieskaitot 6 pacientus ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums sākuma stāvoklī 60 līdz 89 ml/min), nieru darbības traucējumu būtiska ietekme uz alfa avalglikozidāzes iedarbību netika novērota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, kas ietvēra farmakoloģiskos drošuma mērķa kritērijus, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Alfa avalglikozidāze kombinētā peļu tēviņu un mātišu fertilitātes pētījumā, lietojot i.v. devās līdz 50 mg/kg katru otro dienu (9,4 reizes vairāk nekā cilvēka AUC līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteikto 20 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām pacientiem ar VSPS) nevēlamu iedarbību neizraisīja (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Embrija-augļa toksicitātes pētījumā ar pelēm alfa avalglikozidāzes ievadīšana vislielākajā devā 50 mg/kg/dienā (17 reizes vairāk nekā cilvēka AUC līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteikto 20 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām pacientiem ar VSPS) palielināja pēc-implantācijas zudumus un novēlotu rezorbciju vidējo skaitu. Ievadot 20 mg/kg dienā (4,8 reizes vairāk nekā cilvēka AUC līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteikto 20 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām pacientiem ar VSPS), nenovēroja nekādu iedarbību. Alfa avalglikozidāze pelēm nešķērso placentu, kas liecina, ka ietekme uz embriju-augli, lietojot devu 50 mg/kg/dienā, bija saistīta ar mātes toksicitāti saistībā ar imunoloģisko atbildes reakciju. Malformācijas vai attīstības variācijas netika novērotas.

Embrija-augļa toksicitātes pētījumā ar trušiem, kuriem i.v. ievadīja alfa avalglikozidāzi līdz 100 mg/kg/dienā (91 reizi vairāk nekā cilvēka AUC līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteikto 20 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām pacientiem ar VSPS), negatīva ietekme netika novērota.

Pre- un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm nevēlama ietekme pēc alfa avalglikozidāzes ievadīšanas katru otro dienu netika novērota. Iedarbības līmenis, pie kura nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi (*NOAEL*) uz mātišu reproduktivitāti un pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu, bija 50 mg/kg i.v. katru otro dienu.

Juvenīlas peles alfa avalglikozidāzi pēc i.v. devu ievadīšanas līdz 100 mg/kg katru otro nedēļu (~2-5 reizes vairāk nekā cilvēka AUC līdzsvara stāvoklī, lietojot ieteikto 20 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām pacientiem ar VSPS) 9 nedēļas parasti panesa labi. Tomēr ar vislielāko devu pārbaudi juvenīlos dzīvniekos nepietiek, lai izslēgtu iespējamo risku VSPS pacientiem, lietojot 40 mg/kg, pamatojoties uz iedarbības robežu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Glicīns
Mannīts
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 4 gadi.

Izšķīdinātas zāles

Pēc izšķīdināšanas ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja tās atšķaidīšanai netiek izlietas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms atšķaidīšanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C-8°C temperatūrā.

Atšķaidītas zāles

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml ir pierādīta 24 stundas 2°C-8°C temperatūrā, pēc tam 9 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) infūzijas veikšanai. Izmantojiet aseptisku tehniku.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs, un parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C-8°C temperatūrā, pēc tam 9 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) infūzijas veikšanai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu šķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra gumija), blīvējumu (alumīnijs) un noņemamu vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1, 5, 10 vai 25 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošana

Šķīdināšanas laikā jāizmanto aseptiska tehnika.

1. Sagatavojamo flakonu skaits jānosaka, pamatojoties uz katra pacienta ķermeņa masu un ieteicamo 20 mg/kg vai 40 mg/kg devu.
 $\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (mg/kg)} = \text{pacienta deva (mg)}$. Pacienta deva (mg) dalīta ar 100 mg/flakonā = sagatavojamo flakonu skaits. Ja flakonu skaits ietver daļskaitli, tas jānoapaļo uz augšu līdz nākamajam veselajam skaitlim.
Piemērs: pacienta ķermeņa masa (16 kg) $\times$ deva (20 mg/kg) = pacienta deva (320 mg). 320 mg dalīti ar 100 mg/flakonā = 3,2 flakoni; tāpēc jāpagatavo 4 flakoni.
Piemērs: pacienta ķermeņa masa (16 kg) $\times$ deva (40 mg/kg) = pacienta deva (640 mg). 640 mg dalīti ar 100 mg/flakonā = 6,4 flakoni; tāpēc jāpagatavo 7 flakoni.
2. Infūzijai vajadzīgais flakonu daudzums jāizņem no ledusskapja un jānoliek malā uz apmēram 30 minūtēm, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.
3. Katrs flakons jāpagatavo, lēnām tajā injicējot 10,0 ml ūdens injekcijām (ŪI). Katrā flakonā būs 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Jāizvairās no spēcīgas ŪI ietekmes uz pulveri un putošanās. Tas jādara, lēni pa pilienam pievienojot ŪI uz flakona iekšpuses, nevis tieši uz liofilizētā pulvera. Katrs flakons jāpieliec un viegli jāpagroza. To nedrīkst apgriezt otrādi, virpināt un kratīt.
4. Nekavējoties vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajos flakonos nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņu. Ja tūlītējas pārbaudes laikā tiek novērotas daļiņas vai šķīduma krāsas maiņa, sagatavotās zāles nedrīkst lietot. Saturam jāļauj izšķīst.

Atšķaidīšana

5. Sagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 5% glikozes ūdens šķīdumu līdz gala koncentrācijai no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml. Ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, skatīt 6. tabulā.
6. Sagatavotā šķīduma tilpums no katra flakona lēnām jāatvelk (aprēķinot atbilstoši pacienta ķermeņa masai).
7. Sagatavotais šķīdums lēnām un tieši jāpievieno 5% glikozes šķīdumam. Jāizvairās no putošanās vai saskalošanās infūzijas maisā. Jāizvairās no gaisa iekļūšanas infūzijas maisā.

8. Lai sajauktu šķīdumu infūzijas maisā, viegli apgrieziet to otrādi vai pamasējiet infūzijas maisu. To nedrīkst sakratīt.
9. Lai izvairītos no nejaušu daļiņu, kas radušās i.v. devas pagatavošanas laikā, ievadīšanas, Nexviadyme ievadīšanai ieteicams izmantot integrētu 0,2 µm filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju. Pēc infūzijas pabeigšanas intravenozā līnija jāizskalo ar 5% glikozes ūdens šķīdumu.
10. Nexviadyme nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienā un tajā pašā intravenozajā līnijā kopā ar citām zālēm.

6. tabula. Paredzētais Nexviadyme intravenozas infūzijas tilpums 20 un 40 mg/kg devu ievadīšanai atbilstoši pacienta ķermeņa masai

Pacienta ķermeņa masas robežas (kg)	20 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)	40 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)
1,25 līdz 5	50	50
5,1 līdz 10	50	100
10,1 līdz 20	100	200
20,1 līdz 30	150	300
30,1 līdz 35	200	400
35,1 līdz 50	250	500
50,1 līdz 60	300	600
60,1 līdz 100	500	1000
100,1 līdz 120	600	1200
120,1 līdz 140	700	1400
140,1 līdz 160	800	1600
160,1 līdz 180	900	1800
180,1 līdz 200	1000	2000

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Beļģija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Nexviadyne laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un visus citus programmas aspektus. Izglītojošās programmas mērķis ir palielināt informētību pa imūnuzraudzības pakalpojumiem un atbalstīt pareizu un drošu zāļu ievadīšanu mājās apstākļos.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur tiek tirgots Nexviadyme, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuriem paredzēts parakstīt, izsniegt un ievadīt Nexviadyme, tiek izsniegts šāds izglītojošo materiālu komplekts, kas jāizplata ar profesionālo organizāciju starpniecību:

- VAS rokasgrāmata par imūnu uzraudzības pakalpojumu un
- VAS vadlīnijas infūzijai mājas apstākļos.

Imūnsistēmas uzraudzības pakalpojumu rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem ietver šādus galvenos elementus:

- testēšanas ieteikumus:
 - stingri ieteicama seruma parauga paņemšana pirms pirmās infūzijas,
 - ja pacientiem nav atbildes reakcijas uz terapiju, regulāri jākontrolē imūnglobulīna G (IgG) antivielu titri un jāapsver IgG antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) testēšana,
 - ārstētiem pacientiem var pārbaudīt inhibējošās antivielas, ja viņiem, neraugoties uz ārstēšanas turpināšanu ar Nexviadyme, samazinās klīniskais ieguvums,
 - pacientiem ar alerģisku reakciju risku vai iepriekšējām anafilaktiskām reakcijām pret Myozyme (alfa alglikozidāze), jāapsver nevēlamu notikumu raisīta imunoloģiskā pārbaude, ieskaitot IgG un imūnglobulīna E (IgE) ADA,
 - jāapsver arī nevēlamu notikumu raisīta imunoloģiskā pārbaude pacientiem, kuriem rodas vidēji smagas/smagas vai atkārtotas ar infūziju saistītas reakcijas (AISR), kas liecina par paaugstinātas jutības reakcijām un anafilaktiskām reakcijām;
- testēšanas pakalpojumu praktisko pusi un informāciju saziņai:
 - testēšanas pakalpojumu aprakstu: pieejamie testi, indikācija testēšanai, parauga veids, testēšanas biežums savākšanas laiks,
 - testēšanas procedūru: diagramma, kurā apkopoti VAS galvenie soļi īpašās testēšanas pakalpojuma pieprasīšanai.

VAS vadlīnijas infūzijai mājas apstākļos, kas kalpos kā mācību materiāls VAS, kuri veiks infūziju mājās, satur šādus galvenos elementus:

- prasības infūzijai mājas apstākļos un organizēšana, ieskaitot aprīkojumu, iepriekšēju ārstēšanu un neatliekamo ārstēšanu,
- sīkāka informācija par Nexviadyme pagatavošanu un ievadīšanu, ieskaitot visus pagatavošanas - sagatavošanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas soļus,
- pacienta medicīniskais novērtējums pirms infūzijas ievadīšanas mājas apstākļos,
- informācija par ar infūziju saistīto reakciju pazīmēm un simptomiem un ieteicamie pasākumi nevēlamo blakusparādību ārstēšanai, ja šādi simptomi rodas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nexviadyme 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Avalglucosidasum alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 100 mg alfa avalglikozidāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns
Histidīna hidrochlorīda monohidrāts
Glicīns
Mannīts
Polisorbāts 80

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons
5 flakoni
10 flakoni
25 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot nekavējoties pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nexviadyme 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
Avalglucosidasum alfa
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Sanofi B.V.-NL

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Nexviadyme 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Alfa avalglikozidāze (*Avalglucosidasum alfa*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nexviadyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nexviadyme ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts Nexviadyme
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nexviadyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nexviadyme un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Nexviadyme

Nexviadyme satur enzīmu, ko sauc par alfa avalglikozidāzi – tā ir dabiskā enzīma, saukta par skābo alfa glikozidāzi (*GAA*) kopija, kura trūkst cilvēkiem ar *Pompe* slimību.

Kādam nolūkam lieto Nexviadyme

Nexviadyme lieto visu vecumu cilvēku ārstēšanai, kuriem ir *Pompe* slimība.

Cilvēkiem ar *Pompe* slimību ir zems enzīma skābās alfa-glikozidāzes (*GAA*) līmenis. Šis enzīms palīdz kontrolēt glikogēna (ogļhidrāta veida) līmeni organismā. Glikogēns nodrošina organismu ar enerģiju, bet *Pompe* slimības gadījumā dažādos muskuļos veidojas augsts glikogēna līmenis un tos bojā. Zāles aizstāj trūkstozo enzīmu, lai organisms varētu samazināt glikogēna veidošanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Nexviadyme ievadīšanas

Nelietojiet Nexviadyme šādos gadījumos

Ja Jums ir bijušas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret alfa avalglikozidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu un pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un atsākšanas šīs reakcijas radās atkal.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nexviadyme lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja ārstēšana ar Nexviadyme izraisa:

- alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi (smagu alerģisku reakciju) – simptomus skatīt zemāk punktā “Iespējamās blakusparādības”;
- ar infūziju saistītu reakciju zāļu lietošanas laikā vai dažu stundu laikā pēc tam – simptomus skatīt zemāk punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Pastāstiet ārstam arī, ja Jums ir kāju pietūkums vai plašs ķermeņa pietūkums. Ārsts izlems, vai Nexviadyme infūzija jāpārtrauc, un ārsts parakstīs atbilstošu ārstēšanu. Ārsts arī izlems, vai Jūs varat turpināt lietot alfa avalglikozidāzi.

Citas zāles un Nexviadyme

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Par Nexviadyme lietošanu grūtniecēm nav informācijas. Grūtniecības laikā Nexviadyme lietot nedrīkst, ja vien ārsts to nav īpaši ieteicis. Jums un Jūsu ārstam jāizlemj, vai varat lietot Nexviadyme, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nexviadyme var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā reibonis, zems asinsspiediens un miegainība var rasties kā ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas veikšanas dienā tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā tiek ievadīts Nexviadyme

Nexviadyme Jums tiks ievadīts veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze *Pompe* slimības ārstēšanā.

Lai mazinātu dažas blakusparādības, pirms Nexviadyme saņemšanas Jums var ievadīt citas zāles. Šādas zāles ietver antihistamīnu, steroīdu un zāles (tādas kā paracetamols), lai mazinātu drudzi.

Nexviadyme deva pamatojas uz Jūsu ķermeņa masu, un Jums to ievadīs vienu reizi ik pēc 2 nedēļām.

- Ieteicamā Nexviadyme deva ir 20 mg/kg ķermeņa masas.

Infūzija mājas apstākļos

Jūsu ārstējošais ārsts var apsvērt Nexviadyme infūzijas saņemšanu mājas apstākļos, ja tas ir droši un ērti izdarāms. Ja Nexviadyme infūzijas laikā Jums rodas kādas nevēlamas blakusparādības, Jūsu infūzijai mājas apstākļos norīkotais darbinieks var pārtraukt infūziju un sākt atbilstošu ārstēšanu.

Norādījumi par pareizu lietošanu

Nexviadyme ievada pilieni veidā vēnā (intravenozā infūzijā). To piegādā veselības aprūpes speciālistam kā pulveri, kas pirms infūzijas jāsajauc ar sterilu ūdeni un tad jāatšķaida ar glikozes šķīdumu.

Ja Nexviadyme Jums ir ievadīts vairāk nekā noteikts

Pārmērīgs Nexviadyme infūzijas ātrums var izraisīt karstuma viļņus.

Ja Nexviadyme deva tiek izlaista

Ja infūzija ir izlaista, lūdz, sazinieties ar savu ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja pārtraucat lietot Nexviadyme

Ja vēlaties pārtraukt ārstēšanu ar Nexviadyme, konsultējieties ar ārstu. Pārtraucot ārstēšanu, slimības simptomi var pasliktināties.

4. Iespējamās blakusparādības

Blakusparādības galvenokārt rodas, kamēr pacientiem tiek ievadīta Nexviadyme infūzija vai neilgi pēc tam. Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija vai alerģiska reakcija. Ārsts var Jums ievadīt zāles pirms infūzijas, lai novērstu šīs reakcijas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Lielākā daļā gadījumu ar infūziju saistītās reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas. Ar infūziju saistītās reakcijas simptomi ietver diskomfortu krūškurvī, paaugstinātu asinsspiedienu, paātrinātu sirdsdarbību, drebuļus, klepu, caureju, nogurumu, galvassāpes, gripai līdzīgu slimību, sliktu dūšu, vemšanu, acu apsārtumu, sāpes rokās un kājās, ādas apsārtumu, ādas niezi, izsitumus un nātreni.

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas var ietvert tādus simptomus kā apgrūtināta elpošana, spiediens krūškurvī, pietvīkums, klepus, reibonis, slikta dūša, plaukstu un pēdu apsārtums, niezošas plaukostas un pēdas, apakšlūpas un mēles pietūkums, zems skābekļa līmenis asinīs un izsitumi.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Paaugstināta jutība
- Galvassāpes
- Slikta dūša
- Ādas nieze
- Izsitumi

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Anafilakse (smaga alerģiska reakcija)
- Reibonis
- Miegainība
- Trīce (kratīšanās)
- Dedzināšanas sajūta
- Sarkanās acis
- Niezošās acis
- Plakstiņa pietūkums
- Ātra sirdsdarbība
- Pietvīkums
- Paaugstināts asinsspiediens
- Zems asinsspiediens
- Ādas un lūpu iekrāsošanās zilā krāsā
- Karstuma viļņi
- Bāla āda
- Klepus
- Apgrūtināta elpošana
- Rīkles kairinājums
- Sāpes mutē un rīklē
- Caureja
- Vemšana
- Lūpu pietūkums
- Mēles pietūkums
- Sāpes vēderā
- Sāpes vēdera augšdaļā
- Gremošanas traucējumi
- Nātrene
- Roku apsārtums
- Ādas apsārtums
- Sarkani izsitumi
- Pārmērīga svīšana
- Niezoši izsitumi
- Ādas zvīņošanās
- Muskuļu spazmas
- Muskuļu sāpes
- Sāpes rokā vai kājā

- Sāpes sānos
- Nogurums
- Drebuļi
- Drudzis
- Diskomforts krūškurvī
- Sāpes
- Gripai līdzīga slimība
- Sāpes infūzijas vietā
- Zems skābekļa līmenis asinīs
- Vājums
- Sejas pietūkums
- Aukstuma vai karstuma sajūta

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Acu iekaisums
- Nejutīgums vai tirpšana
- Acu asarošana
- Pārsitieni
- Ātra elpošana
- Rīkles pietūkums
- Mutes, mēles vai lūpu notirpums
- Durstīšanas sajūta mutē, mēlē vai lūpās
- Apgrūtināta rīšana
- Ādas pietūkums
- Ādas krāsas izmaiņas
- Sāpes sejā
- Paaugstināta ķermeņa temperatūra
- Noplūde audos infūzijas vietā
- Locītavu sāpes infūzijas vietā
- Izsitumi infūzijas vietā
- Reakcija infūzijas vietā
- Nieze infūzijas vietā
- Lokalizēta tūska
- Pietūkums rokās un kājās
- Patoloģiska elpošanas skaņa (sēkšana)
- Asins analīze iekaisumam
- Samazināta taustes, sāpju un temperatūras sajūta
- Diskomforts mutē (ieskaitot dedzināšanas sajūtu lūpās)

Bērniem un pusaudžiem ziņotās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nexviadyme

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni
Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Sagatavots šķīdums

Pēc izšķīdināšanas ieteicama tūlītēja atšķaidīšana. Sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām, ja tas atdzesēts 2-8°C temperatūrā.

Atšķaidīts šķīdums

Pēc atšķaidīšanas ieteicama tūlītēja izlietošana. Atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, pēc tam 9 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nexviadyme satur

- Aktīvā viela ir alfa avalglikozidāze. Vienā flakonā ir 100 mg alfa avalglikozidāzes. Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 10 mg alfa avalglikozidāzes, un pēc atšķaidīšanas koncentrācija ir robežās no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir
 - histidīns
 - histidīna hidrohlorīda monohidrāts
 - glicīns
 - mannīts
 - polisorbāts 80

Nexviadyme ārējais izskats un iepakojums

Alfa avalglikozidāze ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā (100 mg/flakonā). Katrā iepakojumā ir 1, 5, 10 vai 25 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pulveris ir balts vai gaiši dzeltens. Pēc izšķīdināšanas iegūst dzidru, bezkrāsainu vai gaiši dzeltenu šķīdumu. Sagatavotais šķīdums ir tālāk jāatšķaida.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel:
+351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana

Šķīdināšanas laikā jāizmanto aseptiska tehnika.

- Nosakiet sagatavojamo flakonu skaitu, pamatojoties uz katra pacienta ķermeņa masu un ieteicamo 20 mg/kg vai 40 mg/kg devu.
 $\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (mg/kg)} = \text{pacienta deva (mg)}$. Pacienta deva (mg) dalīta ar 100 mg/flakonā = sagatavojamo flakonu skaits. Ja flakonu skaits ietver daļskaitli, noapaļojiet uz augšu līdz nākamajam veselajam skaitlim.
Piemērs: pacienta ķermeņa masa (16 kg) $\times$ deva (20 mg/kg) = pacienta deva (320 mg). 320 mg dalīti ar 100 mg/flakonā = 3,2 flakoni; tāpēc jāpagatavo 4 flakoni.
Piemērs: pacienta ķermeņa masa (16 kg) $\times$ deva (40 mg/kg) = pacienta deva (640 mg). 640 mg dalīti ar 100 mg/flakonā = 6,4 flakoni; tāpēc jāpagatavo 7 flakoni.
- Izņemiet no ledusskapja infūzijai vajadzīgo flakonu daudzumu un nolieciet malā uz apmēram 30 minūtēm, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.
- Katru flakonu sagatavojiet, lēnām tajā injicējot 10,0 ml ūdens injekcijām (ŪI). Katrā flakonā būs 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Izvairieties no spēcīgas ŪI ietekmes uz pulveri un putošanās. Tas jā dara, lēni pa pilienam pievienojot ŪI uz flakona iekšpusi, nevis tieši uz liofilizētā pulvera. Katru flakonu pielieciet un viegli pagroziet. Neapgrieziet otrādi, nevirpiniet un nekratiet.
- Nekavējoties vizuāli pārbaudiet, vai flakonos nav daļiņu klātbūtnes un krāsas izmaiņu. Ja tūlītējas pārbaudes laikā tiek novērotas daļiņas vai šķīduma krāsas maiņa, nelietojiet tos. Ļaujiet saturam izšķīst.

Atšķaidīšana

- Sagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 5% glikozes ūdens šķīdumu līdz gala koncentrācijai no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml. Ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, skatīt 6. tabulā.
- Lēnām atvelciet sagatavotā šķīduma tilpumu no katra flakona (aprēķinot atbilstoši pacienta ķermeņa masai).
- Sagatavo šķīdumu lēnām un tieši pievienojiet 5% glikozes šķīdumam. Izvairieties no putošanās vai saskalošanās infūzijas maisā. Izvairieties no gaisa iekļūšanas infūzijas maisā.
- Viegli apgrieziet otrādi vai pamasējiet infūzijas maisu, lai sajauktu saturu. Nekratiet.
- Lai izvairītos no nejaušu daļiņu, kas radušās i.v. devas pagatavošanas laikā, ievadīšanas, Nexviadyme ievadīšanai ieteicams izmantot integrētu 0,2 μ m filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju. Pēc infūzijas pabeigšanas intravenozo līniju izskalojiet ar 5% glikozes ūdens šķīdumu.
- Neievadiet Nexviadyme infūziju vienā un tajā pašā intravenozajā līnijā kopā ar citām zālēm.

1. tabula. Paredzētais Nexviadyme intravenozas infūzijas tilpums 20 mg/kg un 40 mg/kg devu ievadīšanai atbilstoši pacienta ķermeņa masai

Pacienta ķermeņa masas robežas (kg)	20 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)	40 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)
1,25 līdz 5	50	50
5,1 līdz 10	50	100
10,1 līdz 20	100	200
20,1 līdz 30	150	300
30,1 līdz 35	200	400
35,1 līdz 50	250	500

Pacienta ķermeņa masas robežas (kg)	20 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)	40 mg/kg kopējais infūzijas tilpums (ml)
50,1 līdz 60	300	600
60,1 līdz 100	500	1000
100,1 līdz 120	600	1200
120,1 līdz 140	700	1400
140,1 līdz 160	800	1600
160,1 līdz 180	900	1800
180,1 līdz 200	1000	2000

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Infūzija mājās apstākļos

Pacienti, kuri labi panes savas infūzijas un kuriem anamnēzē vairākus mēnešus nav vidēji smagu vai smagu AISR, var apsvērt Nexviadyme infūziju mājās. Lēmums par pacienta pāreju uz mājās infūziju jāpieņem pēc novērtēšanas un ārstējošā ārsta ieteikuma. Novērtējot pacienta atbilstību infūzijas saņemšanai mājās apstākļos, jāņem vērā pacienta blakusslimības un spēja ievērot mājās infūzijas prasības. Jāņem vērā šādi kritēriji:

- pacientam nedrīkst būt vienlaicīgs stāvoklis, kas, pēc ārsta domām, varētu ietekmēt pacienta spēju panest infūziju;
- pacients tiek uzskatīts par medicīniski stabilu. Pirms infūzijas uzsākšanas mājās apstākļos ir jāveic visaptveroša novērtēšana;
- pacientam vairākus mēnešus jābūt saņēmušam Nexviadyme infūzijas slimnīcā vai ambulatoriski ārsta uzraudzībā ar pieredzi *Pompe* slimības pacientu ārstēšanā. Priekšnoteikums infūzijas uzsākšanai mājās ir dokumentētas, labi panestas infūzijas bez AISR vai vieglām AISR, kas ir kontrolētas ar premedikāciju;
- pacientam ir jābūt gribai un spējai ievērot procedūru infūzijai mājās apstākļos;
- jāizveido infrastruktūra, resursi un procedūras infūzijai mājās apstākļos, ieskaitot apmācību, un tam jābūt pieejamam veselības aprūpes speciālistam. Pirms infūzijas uzsākšanas mājās apstākļos veselības aprūpes speciālistam visu laiku jābūt pieejamam infūzijas mājās apstākļos laikā un noteiktu laiku pēc infūzijas atkarībā no pacienta panesamības.

Ja infūzijas laikā mājās pacientam rodas nevēlamas blakusparādības, nekavējoties jāpārtrauc infūzijas process un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Turpmākās infūzijas var būt nepieciešams veikt slimnīcā vai atbilstošā ambulatorā vidē, līdz nav šādu nevēlamu blakusparādību. Devu un infūzijas ātrumu nedrīkst mainīt bez konsultēšanās ar atbildīgo ārstu.