

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nexviadyme 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' avalglucosidase alfa.

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett fih total ta' volum li jista' jiġi estratt ta' 10.0 ml f'konċentrazzjoni ta' 10 mg ta' avalglucosidase alfa* għal kull ml.

*Avalglucosidase alfa huwa aċtu uman α -glucosidase magħmul f'ċelluli Ovarji tal-ħamster ċiniż (CHO- *Chinese hamster ovary cells*) permezz tat-teknoloġija rikombinanti tad-DNA, li sussegwentement jiġi kkonjugat b'madwar 7 strutturi ta' hexamannose (kull wieħed fih żewġ unitajiet terminali ta' mannose-6-phosphate (M6P)) ma' residwi ossidati ta' sialic acid fuq il-molekula u b'hekk jiżdiedu l-livelli ta' bis-M6P.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Trab lajofilizzat abjad għal isfar ċar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) huwa indikat għal terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-enzima fit-trattament ta' pazjenti bil-marda ta' Pompe (defiċjenza tal-aċtu α -glucosidase).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Nexviadyme għandu jsir taħt is-superviżjoni ta' speċjalista li għandu/ha esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti bil-marda ta' Pompe jew mard ieħor metaboliku jew newromuskolari ereditarju.

Pożoloġija

Qabel ma jibda t-trattament, sabiex tippreveni jew tnaqqas reazzjonijiet allergiċi, il-pazjenti jistgħu jiġi mogħtija antiistaminiċi, antipiretiċi u/jew kortikosteroidi.

Id-doża rrakkomandata ta' avalglucosidase alfa hija ta' 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħti darba kull ġimagħtejn.

Modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti IOPD:

Għal pazjenti IOPD (*infantile-onset Pompe disease*-marda ta' Pompe li tibda fl-infanzja) li ma jurux titjib jew ir-rispons fil-funzjoni kardijaka, respiratorja u/jew motorja ma jkunx suffiċjenti waqt li jkunu

qed jirčievu 20 mg/kg, fin-nuqqas ta' problemi ta' sigurtà (e.ż., sensitività eċċessiva severa, reazzjonijiet anafilattiċi, jew riskju t'ammont eċċessiv ta' fluwidu), għandha tiġi kkunsidrata zieda fid-doża għal 40 mg/kg ġimgha iva u ġimgha le.

F'pazjenti li ma jittollerawx avalglucosidase alfa f'40 mg/kg ġimgha iva u ġimgha le (e.ż., sensitività eċċessiva severa, reazzjonijiet anafilattiċi, jew riskju t'ammont eċċessiv ta' fluwidu), ikkunsidra li tnaqqas id-doża għal 20 mg/kg ġimgha iva u ġimgha le (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti >65 sena.

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avalglucosidase alfa f'pazjenti b'indeboliment epatiku ma ġewx evalwati u ma tista' tiġi rrakkomandata ebda skeda speċifika ta' doża f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avalglucosidase alfa f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever ma ġewx evalwati u ma tista' tiġi rrakkomandata ebda skeda speċifika ta' doża f'dawn il-pazjenti. (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (pazjenti ta' 6 xhur t'età u iżgħar)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avalglucosidase alfa fit-tfal ta' 6 xhur t'età u iżgħar għadhom ma ġewx determinati. M'hemmx tagħrif disponibbli f'pazjenti ta' 6 xhur t'età u iżgħar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kunjetti ta' Nexviadyme huma għall-użu ta' darba biss u l-prodott mediċinali għandu jingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-vini.

L-infużjoni għandha tingħata b'mod inkrimentali skont ir-rispons u l-kumdità tal-pazjent.

Huwa rrakkomandat li l-infużjoni tibda b'rata inizzjali ta' 1 mg/kg/siegħa u tiżdied b'mod gradwali kull 30 minuta jekk ma jkunx hemm sinjali ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs - *infusion-associated reactions*), skont kif hemm f'Tabella 1. Ma' kull pass għandhom jinkisbu s-sinjali vitali, qabel ma jkun hemm zieda fir-rata tal-infużjoni.

Tabella 1 – Skeda tar-Rata tal-infużjoni

Doża rrakkomandata		Rata tal-infużjoni (mg/kg/siegħa)					Stima ta' tul ta' żmien (s)
		pass 1	pass 2	pass 3	pass 4	pass 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 sa 5
40 mg/kg	Proċess b'4 passi	1	3	5	7	NA	7
	Proċess b'5 passi ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Għal pazjenti b'doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg u piż tal-ġisem ta' 1.25-5 kg tista' tiġi applikata rata massima t'infużjoni ta' 4.8 mg/kg/siegħa.

^b Għal pazjenti IOPD li jesperjenzaw nuqqas ta' titjib, hija rrakkomandata zieda fid-doża ta' 40 mg/kg ġimgha iva u ġimgha le. Għal piż tal-ġisem ta' 1.25-5 kg tista' tiġi applikata rata massima t'infużjoni ta' 9.6 mg/kg/siegħa.

F'każ ta' anafilassi jew reazzjoni severa ta' sensitività eċċessiva jew IARs, għandu jitwaqqaf minnufih it-tehid ta' Nexviadyme u għandu jinbada trattament mediku adattat. F'każ ta' reazzjonijiet ħfief għal moderati ta' sensitività eċċessiva jew IARs, ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf temporanjament u/jew jinbada trattament mediku adattat (ara sezzjoni 4.4).

Is-sintomi jistgħu jippersistu minkejja t-twaqqif b'mod temporanju tal-infużjoni, għalhekk it-tabib li qed jieħu hsieb it-trattament għandu jistenna mill-inqas 30 minuta sabiex is-sintomi tar-reazzjonijiet

jgħaddu qabel ma jiddeċiedi li jwaqqaf l-infużjoni għall-bqija tal-ġurnata. Jekk is-sintomi jonqsu, għandha terġa' tinbeda r-rata tal-infużjoni għal 30 minuta b'nofs ir-rata, jew inqas, tar-rata li kienu seħħew ir-reazzjonijiet, imbagħad žid ir-rata tal-infużjoni b'50% għal 15 sa 30 minuta. Jekk is-sintomi ma jergħux jiġu, žid ir-rata tal-infużjoni għar-rata fejn seħħew ir-reazzjonijiet u kkunsidra li tkompli žżid ir-rata pass pass sakemm tintlaħaq ir-rata massima.

Infużjoni fid-dar

Għal pazjenti li qed jittolleraw sew l-infużjonijiet tagħhom u m'għandhomx passat mediku ta' IARs moderati jew severi jista' jiġi kkunsidrat li l-infużjoni ta' Nexviadyme tingħata d-dar għal xi ftit xhur. Id-deċiżjoni li pazjent jgħaddi għal infużjoni fid-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u fuq ir-rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jiehu hsieb it-trattament. Mard ieħor li jista' jkun preżenti u l-kapaċità tal-pazjent li jżomm mal-htiġijiet ta' infużjoni d-dar għandhom jittiehdu f'kunsiderazzjoni meta wiehed jevalwa l-elegibilità tal-pazjent li jirċievi l-infużjoni d-dar. Għandhom jiġu kkunsidrati l-kriterji li ġejjin:

- Il-pazjent m'għandux ikollu xi kondizzjoni oħra fl-istess hin li fl-opinjoni tat-tabib tista' taffettwa l-kapaċità tal-pazjent li jittollera l-infużjoni.
- Il-pazjent huwa kkunsidrat medikament stabbli. Għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa qabel ma tinbeda l-infużjoni d-dar.
- Il-pazjent irid ikun irċieva l-infużjonijiet ta' Nexviadyme taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-immaniġġar ta' pazjenti Pompe għal xi ftit xhur li jistgħu jkunu fi sptar jew f'ambjent ieħor xieraq ta' kura bħala *outpatient*. Dokumentazzjoni ta' sekwenza ta' infużjonijiet ittollerati sew b'ebda IARs, jew IARs ħfief li kienu kkontrollati b'medikazzjoni mogħtija minn qabel, hija rekwiżit li jrid ikun disponibbli qabel ma tinbeda l-infużjoni d-dar.
- Il-pazjent irid ikun lest u kapaċi li jimxi mal-proċeduri ta' infużjoni fid-dar.
- L-infrastruttura, ir-riżorsi u l-proċeduri għall-infużjoni d-dar inkluż it-taħriġ iridu jkunu stabbiliti u disponibbli għall-professjonist fil-kura tas-saħħa. Il-professjonist fil-kura tas-saħħa għandu jkun disponibbli f'kull hin waqt l-infużjoni fid-dar u għal hin speċifikat wara l-infużjoni, skont it-tolleranza tal-pazjent preċedentement għall-infużjoni fid-dar.

Jekk il-pazjent ikollu reazzjonijiet avversi waqt l-infużjoni d-dar, il-proċess tal-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u għandu jinbeda trattament mediku xieraq (ara sezzjoni 4.4). Infużjonijiet sussegwenti jista' jkollhom bżonn isehħu fi sptar jew f'ambjent xieraq ta' kura bħala *outpatient* sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi ma jkunux preżenti iżjed. Id-doża u r-rata tal-infużjoni m'għandhomx jinbidlu mingħajr ma jkun ikkonsultat l-ispeċjalista responsabbli.

Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 li tkun ta' theddida għall-ħajja meta t-teħid mill-ġdid tal-prodott ma kienx suċċess. (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż anafilassi)

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi, f'pazjenti ttrattati b'Nexviadyme (ara sezzjoni 4.8).

Meta jingħata Nexviadyme, iridu jkunu faċilment disponibbli miżuri xierqa t'appoġġ mediku, inkluż tagħmir għar-risuxxittazzjoni kardjopulmonarja speċjalment għal pazjenti b'ipertrofija kardijaka u f'pazjenti b'funzjoni respiratorja mdgħajfa b'mod sinifikanti.

Jekk ikun hemm sensitività eċċessiva severa jew anafilassi, Nexviadyme għandu jitwaqqaf minnufih u jinbada trattament mediku xieraq. Wieħed għandu jikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tal-ġħoti mill-ġdid ta' Nexviadyme wara anafilassi jew reazzjoni severa ta' sensitività eċċessiva. Xi pazjenti reġġu ngħataw il-medicina bl-użu ta' rati ta' infużjoni li kienu aktar bil-mod u b'doża aktar baxxa minn dik irrakkomandata. F'pazjenti b'sensitività eċċessiva severa, wieħed jista' jikkunsidra proċedura ta' desensittazzjoni għal Nexviadyme. Jekk tittiehed id-deċiżjoni li l-prodott medicinali jerġa' jingħata, għandha tittiehed kawtela estrema, b'miżuri xierqa ta' risuxxittazzjoni disponibbli. Ladarba l-pazjent jittollera l-infużjoni, id-doża tista' tiżdied biex tilhaq id-doża approvata.

Jekk isehħu reazzjonijiet hġief jew moderati ta' sensitività eċċessiva, ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew temporanjament titwaqqaf.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs)

F'studji kliniċi, IARs ġew irrapportati li sehħew f'kwalunkwe hin matul u/jew fi żmien ftit sigħat wara l-infużjoni b'Nexviadyme u kien hemm aktar ċans li dawn isehħu b'rati oġħla ta' infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

Jidher li pazjenti li jkollhom xi marda oħra fl-istess hin waqt l-infużjoni ta' Nexviadyme huma f'aktar riskju li jkollhom IARs. Pazjenti b'marda avanzata ta' Pompe jista' jkollhom il-funzjoni kardijaka u respiratorja mdgħajfa li tista' tqieghdhom f'riskju oġħla ta' komplikazzjonijiet severi mill-IARs. Jistgħu jingħataw antiistaminiċi, antipiretiċi u/jew kortikosteroidi biex tippreveni jew tnaqqas IARs. Madankollu, IARs jistgħu xorta jsehħu f'pazjenti li jkunu rċevew trattament minn qabel.

Jekk isehħu IARs severi, wieħed għandu minnufih jikkunsidra li jwaqqaf l-ġħoti ta' Nexviadyme u għandu jinbada trattament mediku xieraq. Wieħed għandu jikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tal-ġħoti mill-ġdid ta' Nexviadyme wara IARs severi. Xi pazjenti reġġu ngħataw il-medicina bl-użu ta' rati ta' infużjoni li kienu aktar bil-mod u b'doża aktar baxxa minn dik irrakkomandata. Ladarba l-pazjent jittollera l-infużjoni, id-doża tista' tiżdied biex tilhaq id-doża approvata. Jekk isehħu IARs hġief jew moderati irrISPettivament minn trattament li jkun ingħata minn qabel, it-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni jew it-twaqqif temporanjament tal-infużjoni tista' ttejjeb is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

Immunogeniċità

Ġew irrapportati antikorpi kontra l-medicina (ADA-*anti-drug antibodies*) li dehru waqt it-trattament kemm f'pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament qabel (95%) u kemm f'pazjenti li kienu rċevew trattament qabel (62%) (ara sezzjoni 4.8).

IARs u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jsehħu indipendentement mill-iżvilupp ta' ADA. Il-parti l-kbira ta' IARs u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu hġief jew moderati u kienu kkontrollati b'prattiki kliniċi standard. F'studji kliniċi, l-iżvilupp ta' ADA ma kellux impatt fuq l-effikaċja klinika (ara sezzjoni 4.8).

Jista' jiġi kkunsidrat l-ittestjar għall-ADA jekk il-pazjenti ma jirrispondux għat-terapija. L-ittestjar immunologiku mmotivat minn avveniment avvers, li jinkludi ADA IgG u IgE, jista' jiġi kkunsidrat għal pazjenti li għandhom xi riskju għal reazzjoni allergika jew preċedentement kellhom reazzjoni anafilattika għal alglucosidase alfa.

Ikkuntattja r-rappreżentant lokali tiegħek ta' Sanofi jew Sanofi EU Medical Services għal informazzjoni dwar is-servizzi ta' ittestjar Sanofi Speciality Care.

Riskju ta' insuffiċjenza kardjorespiratorja akuta

Għandha tittiehed kawtela meta Nexviadyme jingħata lil pazjenti suxxettibbli għal tagħbija żejda ta' volum ta' fluwidu jew pazjenti li fl-istess hin għandhom mard respiratorju akut jew funzjoni kardijaka u/jew respiratorja mdgħajfa u li għalihom huwa indikat it-tnaqqis fil-fluwidi. Dawn il-pazjenti huma f'riskju li l-istat kardijaku jew respiratorju tagħhom imur ħafna għall-aġġar waqt l-infużjoni. Sostenn mediku xieraq u miżuri ta' monitoraġġ għandhom ikunu faċilment disponibbli waqt l-infużjoni ta' Nexviadyme, u xi pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' hinijiet t'osservazzjoni aktar fit-tul li jkunu bbażati fuq il-ħtiġijiet individwali tal-pazjent.

Arritmja kardijaka u mewt għal għarrieda waqt anestezija ġenerali għat-tqegħid ta' kateter ċentrali fil-vini

Wieħed għandu joqgħod attent meta tkun qed tingħata anestezija ġenerali għat-tqegħid ta' kateter ċentrali fil-vini jew għal xi proċeduri kirurġiċi oħra f'pazjenti b'IOPD b'ipertrofija kardijaka. Arritmja kardijaka, inkluż fibrillazzjoni ventrikulari, takikardija ventrikulari u bradikardija, li twassal għal arrest kardijaku jew mewt jew li teħtieġ resusxittazzjoni kardijaka jew defibrillazzjoni, ġew assoċjati mal-użu ta' anestezija ġenerali f'pazjenti b'IOPD b'ipertrofija kardijaka.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Peress li hija proteina umana rikombinanti, wisq probabbli avalglucosidase alfa mhijiex kandidata għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra li jsiru permezz taċ-ċitokromu P450.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Nexviadyme f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti diretti ta' periklu fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva. Fil-ġrieden, effetti mhux diretti fuq il-fetu kienu kkunsidrati bħala relatati ma' rispons anafilattiku għal avalglucosidase alfa (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Ma jistgħux isiru konklużjonijiet fir-rigward jekk Nexviadyme huwiex perikuluż jew le għall-użu waqt it-tqala. Nexviadyme għandu jintuża biss fit-tqala jekk il-benefiċċji potenzjali għall-omm huma iktar mir-riskji potenzjali inklużi dawk għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-presenza ta' Nexviadyme fil-ħalib tal-omm jew dwar l-effetti ta' Nexviadyme fuq il-produzzjoni tal-ħalib jew fuq it-tarbija tat-twelid mredda'. Ma jistgħux isiru konklużjonijiet fir-rigward jekk Nexviadyme huwiex perikuluż jew le għall-użu waqt it-treddigh. Nexviadyme għandu jintuża biss waqt it-treddigh jekk il-benefiċċji potenzjali għall-omm huma iktar mir-riskji potenzjali inklużi dawk għat-tarbija mredda' (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' Nexviadyme fuq il-fertilità umana. Studji tal-annimali fil-ġrieden ma wrew ebda indeboliment fil-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nexviadyme jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Peress li l-isturdament, l-ipotensjoni u s-somnolenza ġew irrapportati bħala IARs, dan jista' jaffettwa l-kapaċità li ssuq u thaddem magni fil-ġurnata tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'pazjenti ttrattati b'Nexviadyme kienu diffikultà respiratorja u dehxieta ta' bard f'1.4% tal-pazjenti u f'0.7% tal-pazjenti kull wiehded minn uġigh ta' ras, qtugħ ta' nifs, ipoksja, edima fl-ilsien, dardir, ħakk, urtikarja, tibdil fil-kulur tal-ġilda, skumdità fis-sider, deni, żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, żieda fit-temperatura tal-ġisem, żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb, u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'60.6% tal-pazjenti, anafilassi f'2.8%, u IARs f'39.4% tal-pazjenti. Total ta' 4.9% tal-pazjenti li rċevew Nexviadyme fl-istudji kliniċi waqqu b'mod permanenti it-trattament; kull wiehded minn 2.8 % tal-pazjenti waqqaf it-trattament minħabba dawn l-avvenimenti li ġejjin ikkunsidrati bħala relatati ma' Nexviadyme: diffikultà respiratorja, skumdità fis-sider, sturdament, sogħla, dardir, ħmura fil-wieċ, iperimija okulari, urtikarja u eritema.

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'mod frekwenti (ADRs - *adverse drug reactions*) (>5%) kienu ħakk (13.4%), dardir (12%), uġigh ta' ras (10.6%), raxx (10.6%), urtikarja (8.5%), dehxieta ta' bard (7.7%), għeja (7.7%) u eritema (5.6%).

Il-ġabra t'analizi dwar is-sigurtà minn 4 studji kliniċi (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO, u LTS13769/NEO-EXT) kienet tinkludi total ta' 142 pazjent (118-il pazjent adult u 24 pazjent pedjatriku (pazjent pedjatriku wiehded irregistrat b'mod dirett fil-perjodu ta' estensjoni *open-label* fl-Istudju 1)) ittrattati b'Nexviadyme. L-ADRs irrapportati f'pazjenti ttrattati b'Nexviadyme fil-ġabra t'analizi tal-istudji kliniċi huma mnizzla f'Tabella 2.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi, ipprezentati skont il-kategoriji ta' frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mit-tagħrif disponibbli).

Minħabba l-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti, reazzjonijiet avversi rrapportati f'2 pazjenti hija kklassifikata bħala komuni. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serju l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi li sehhew f'pazjenti ttrattati b'Nexviadyme f'ġabra t'analizi ta' studji kliniċi (N=142)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu ppreferut
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Konguntivite
Disturbi tas-sistema immuni	Komuni ħafna Komuni	Sensittività eċċessiva Anafilassi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni	Uġigh ta' ras Sturdament Tregħid Somnolenza Sensazzjoni ta' ħruq Parasteżija
Disturbi fl-għajnejn	Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni	Iperimija okulari Iperimija konguntivali Ħakk fl-għajnejn Edima fil-kappell tal-għajn Żieda fid-dmugħ
Disturbi fil-qalb	Komuni Mhux komuni	Takikardija Ekstrasistole ventrikulari
Disturbi vaskulari	Komuni Komuni Komuni	Ipertensjoni Ħmura fil-wieċ Ipotensjoni

	Komuni Komuni Komuni	Ċjanosi Fawra Sfurija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni	Sogħla Qtuġh ta' nifs Diffikultà respiratorja Irritazzjoni tal-ġriżmejn Ugħigh fl-orofaringi Nifs mghaġġel Edima fil-laringi
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Dardir Dijarea Rimettar Nefha fix-xufftejn Ilsien minfuh Ugħigh addominali Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome Dispepsja Ipoasteżija orali Paresteżija orali Disfaġja
Disturbi fiġ-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni	Ħakk Raxx Urtikarja Eritema Eritima fil-keff tal-id Iperidroži Raxx eritematożu Raxx bil-ħakk Irqajja' tal-ġilda bil-qxur Anġjoedima Il-ġilda titlef il-kulur
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Komuni Komuni Komuni	Spažmi muskolari Mijaġġja Ugħigh fl-estrematajiet Ugħigh fil-muskolu bejn il-kustilji u l-koxxa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Għeja Deħxiet ta' bard Skumdità fis-sider Ugħigh Mard li jixbaħ l-influwenza Ugħigh fis-sit tal-infużjoni Deni Astenija Edima fil-wiċċ Thoss il-bard Thoss is-shana Letarġija Ugħigh fil-wiċċ Ipertermija Estravażjoni fis-sit tal-infużjoni Ugħigh tal-ġogi fis-sit tal-infużjoni Raxx fis-sit tal-infużjoni Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni Urtikarja fis-sit tal-infużjoni

	Mhux komuni Mhux komuni	Edema lokalizzata Nefha periferali
Investigazzjoni	Komuni Komuni Komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni Mhux komuni	Żieda fil-pressjoni tad-demmi Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu Żieda fit-temperatura tal-gisem Żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb Hsejjes mhux normali man-nifs Żieda fil-livell ta' <i>complement factor</i> Żieda fil-livell tal-kumpless immuni

Tabella 2 tinkludi avvenimenti avversi relatati mat-trattament li huma kkunsidrati bħala possibbilment relatati bijologikament ma' avalglucosidase alfa abbażi tal-SmPC ta' alglucosidase.

F'studju komparattiv, EFC14028/COMET, 100 pazjent b'LOPD (*late-onset Pompe disease*- marda ta' Pompe tard fiż-żmien) b'etajiet minn 16 sa 78 li huma ġodda għat-terapija ta' sostituzzjoni tal-enzima ġew ittrattati jew b'20 mg/kg ta' Nexviadyme (n=51) jew 20 mg/kg ta' alglucosidase alfa (n=49). Matul il-perjodu *double-blind* b'kontroll attiv li dam 49 ġimgha, reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'2% tal-pazjenti ttrattati b'Nexviadyme u f'6.1% ta' dawki ittrattati b'alglucosidase alfa. Total ta' 8.2% tal-pazjenti li rċevew alglucosidase alfa fl-istudju waqqfu b'mod permanenti t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi; ebda wieħed mill-pazjenti fil-grupp ta' Nexviadyme waqqaf b'mod permanenti t-trattament. L-aktar ADRs (>5%) irrapportati b'mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Nexviadyme kienu uġiġħ ta' ras, dardir, ħakk, urtikarja u għeja.

Il-95 pazjent li daħlu fil-perjodu ta' estensjoni *open-label* ta' EFC14028/COMET kienu magħmula minn 51 pazjent li baqgħu fuq it-trattament b'Nexviadyme u 44 pazjent li qalbu minn alglucosidase alfa għal Nexviadyme.

Matul il-perjodu ta' estensjoni *open-label*, reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati minn 3 (5.8%) pazjenti li baqgħu bit-trattament ta' Nexviadyme matul l-istudju kollu u minn 3 (6.8%) pazjenti li qalbu għal Nexviadyme. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti (>5%) minn pazjenti li baqgħu bit-trattament ta' Nexviadyme matul l-istudju kollu kienu dardir, dehxieta ta' bard, eritema, ħakk u urtikarja. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti (>5%) minn pazjenti li qalbu għal Nexviadyme kienu ħakk, raxx, uġiġħ ta' ras, dardir, dehxieta ta' bard, għeja, u urtikarja.

Ma giet irrapportata ebda reazzjoni avversa jew IAR mill-pazjent addizzjonali pedjatriku li rreġistra b'mod dirett fil-perjodu ta' estensjoni *open-label*.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Sensittività eċċessiva (inkluż anafilassi)

F'gabra t'analizi dwar is-sigurtà, 86/142 (60.6%) pazjent kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu 7/142 (4.9%) pazjenti li rrapportaw reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva u 4/142 (1.4%) pazjenti li kellhom anafilassi. Xi whud mir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu permezz ta' IgE. Is-sinjalu u s-sintomi t'anafilassi inkludew edima fl-ilsien, ipotensjoni, ipoksja, diffikultà respiratorja, pressjoni fis-sider, edima ġeneralizzata, ħmura ġeneralizzata mal-ġisem, sensazzjoni ta' shana, sogħla, sturdament, disartrja, tgħafis fil-grizmejn, disfaġja, dardir, ħmura fil-kfief tal-idejn, xoffa ta' taħt minfuħa, tnaqqis fil-hsejjes tan-nifs, ħmura fis-saqajn, ilsien minfuħ, ħakk fil-kfief tal-idejn u s-saqajn, u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu. Is-sintomi ta' reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva inkludew edima fl-ilsien, insuffiċjenza respiratorja, diffikultà respiratorja, edima ġeneralizzata, eritema, urtikarja u raxx.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs)

F'gabra t'analizi dwar is-sigurtà, IARs kienu rrapportati f'madwar 56/142 (39.4%) mill-pazjenti ttrattati b'avalglucosidase alfa fi studji kliniċi. IARs severi kienu rrapportati f'6/142 (4.2%) tal-pazjenti inklużi sintomi ta' diffikultà respiratorja, ipoksja, skumdità fis-sider, edima ġeneralizzata, edima fl-ilsien, disfaġja, dardir, eritema, urtikarja u żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi. IARs

irrapportati f' iżjed minn pazjent wiehed inkludew diffikultà respiratorja, skumdità fis-sider, qtugħ ta' nifs, sogħla, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu, irritazzjoni tal-ġriżmejn, dispepsja, dardir, rimettar, dijarea, nefha tax-xufftejn, nefha fl-ilsien, eritema, eritema fil-keff tal-id, raxx, raxx eritematożu, ħakk, urtikarja, iperidroži, irqajja' tal-ġilda bil-qxur, iperimija okulari, edima fil-kappell tal-ġhajn, edima fil-wiċċ, žieda jew tnaqqis fil-pessjoni tad-demem, takikardija, uġiġħ ta' ras, sturdament, tregħid, sensazzjoni ta' hruq, uġiġħ (li jinkludi wġiġħ fl-estremità, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, uġiġħ fl-orofaringi u wġiġħ fil-muskolu bejn il-kustilji u l-koxxa), somnolenza, letargija, għeja, deni, mard li jixbah l-influwenza dehxieta ta' bard, ħmura fil-wiċċ, thoss is-sħana jew il-bard, ċjanosi u sfurija. Il-parti l-kbira tal-IARs kienu evalwati bħala ħfief għal moderati.

Fl-istudju komparattiv, EFC14028/COMET, inqas pazjenti LOPD fil-grupp ta' avalglucosidase alfa irrapportaw mill-inqas IAR 1 (13/51 [25.5%]) meta mqabbla mal-grupp ta' alglucosidase alfa (16/49 [32.7%]). IARs severi ma kinux irrapportati f' pazjenti fil-grupp ta' avalglucosidase alfa u rrapportati f' 2 pazjenti fil-grupp ta' alglucosidase alfa (sturdament, indeboliment fil-vista, ipotensjoni, qtugħ ta' nifs, għaraq kiesaħ, u dehxieta ta' bard). L-aktar IARs irrapportati b'mod frekwenti li dehru waqt it-trattament (>2 pazjenti) fil-grupp ta' avalglucosidase alfa kienu ħakk (7.8%) u urtikarja (5.9%) u fil-grupp ta' alglucosidase alfa kienu dardir (8.2%), ħakk (8.2%), u ħmurija tal-ġilda (6.1%). Il-parti l-kbira ta' IARs irrapportati f' 7 (13.7%) pazjenti kienu ta' severità ħafifa fil-grupp ta' avalglucosidase alfa u f' 10 (20.4%) pazjenti fil-grupp ta' alglucosidase alfa).

Matul il-perjodu ta' estensjoni *open-label*, IARs kienu rrapportati f' 12-il pazjent (23.5%) li baqgħu bit-trattament ta' Nexviadyme matul l-istudju kollu; IARs irrapportati f' aktar minn pazjent wiehed kienu dardir, dehxieta ta' bard, eritema, ħakk, deni, urtikarja, raxx u iperimija okulari. IARs kienu rrapportati f' 22 (50%) pazjent li qalbu għal Xexviadyme; IARs irrapportati f' aktar minn pazjent wiehed kienu ħakk, uġiġħ ta' ras, raxx, dardir, dehxieta ta' bard, għeja, urtikarja, diffikultà respiratorja, thoss il-bard, skumdità fis-sider, eritema, raxx eritematożu, raxx bil-ħakk, irqajja' fil-ġilda bil-qxur, sensazzjoni ta' hruq, nefha fix-xufftejn u nefha fl-ilsien. Maż-żmien, in-numru ta' IARs fiż-żewġ gruppi naqas.

Immunogeniċità

L-inċidenza ta' rispons ta' ADA għal avalglucosidase alfa f' pazjenti bil-marda ta' Pompe ttrattati b' Nexviadyme hija murija f' Tabella 3. Iż-żmien medjan għal seroconverżjoni kien ta' 8.3 ġimgħat.

F' pazjenti adulti li qatt ma kienu rċevew trattament qabel, il-fenomeni ta' IARs kien osservat kemm f' pazjenti pożittivi għal ADA u kemm f' pazjenti negattivi għal ADA. Židiet fl-inċidenza ta' IARs u ta' sensitività eċċessiva kienu osservati b'titri oġħla ta' IgG ADA. F' pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament qabel, kienet osservata tendenza ta' židiet fl-inċidenza ta' IARs b' židiet fit-titri ta' ADA, bl-oġħla inċidenza ta' IARs (69.2%) irrapportata fl-aktar margni għoli ta' titer ta' ADA ta' $\geq 12,800$, meta mqabbel ma' inċidenza ta' 33.3% f' pazjenti b'titer intermedju ta' ADA ta' 1,600-6,400, inċidenza ta' 14.3% f' daww b'titer baxx ta' ADA ta' 100-800 u inċidenza ta' 33.3% f' daww li kienu negattivi għal ADA (33.3%). F' pazjenti adulti li diġà ħadu t-terapija ta' sostituzzjoni tal-enzima (ERT *enzyme replacement therapy*), IARs u sensitività eċċessiva seħħew b'mod aktar frekwenti f' pazjenti li żviluppaw ADA waqt it-trattament meta mqabbla ma' pazjenti li kienu negattivi għal ADA. Pazjent wiehed (1) li kien ġdid għat-trattament u 2 pazjenti li kienu diġà ħadu t-trattament żviluppaw anafilassi. Il-frekwenza ta' IARs kienet simili bejn pazjenti pedjatriċi li kienu pożittivi għal ADA u daww li kienu negattivi għal ADA. Pazjent wiehed pedjatriku li kien diġà ħa t-trattament żviluppa anafilassi (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju kliniku EFC14028/COMET, 81 mis-96 (84.4 %) pazjent żviluppaw ADA li deher mat-trattament. Il-parti l-kbira tal-pazjenti żviluppaw titres ta' ADA f' margni ta' baxx għal intermedju, b' 7 pazjenti li rrapportaw *High Sustained Antibody Titres* (HSAT) għal Nexviadyme. Evalwazzjoni ta' reattività inkroċjata fir-rigward ta' ADA fid-49 ġimgħa wriet li 3 pazjenti pproduċew antikorpi li huma reattivi kemm għal alglucosidase alfa u kemm għal Nexviadyme. Ġie osservat impatt varjabbli fuq il-farmakokinetika (PK), il-farmakodinamika (PD) u l-miżuri ta' effikaċja fost il-pazjenti b'titres għolja, madankollu, fil-parti l-kbira tal-pazjenti, ma kien hemm ebda effett klinikament sinifikanti ta' ADA fuq l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 3 – L-inċidenza t'ADA li deher waqt it-trattament fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'LOPD u IOPD

	Nexviadyme					
	Pazjenti li qatt ma rċewew trattament qabel Avalglucosidase alfa ADA ^a	Pazjenti li rċewew trattament qabel Avalglucosidase alfa ADA				
	Adulti 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le	Adulti 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le	Pedjatrija 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le	Pedjatrija 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le		
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)		
ADA fil-linja bażi	2 (3.3)	43 (74.1)	1 (16.7)	2 (12.5)		
ADA li deher waqt it-trattament	59 (95.1)	36 (62.1)	1(16.6)	9 (56.3)		
Antikorp li jinnewtralizza						
Iż-żewġ tipi ta' NAb	14 (22.6)	5 (8.6)	0	0		
Attività li tinibixxi l-enzima, biss	5 (8.1)	6 (10.3)	0	0		
Inibizzjoni tat-teħid tal-enzima, biss	12 (19.4)	15 (25.9)	0	2 (12.5%)		

^a Jinkludi żewġ pazjenti pedjatriċi

^b Pazjenti li diġà kienu ħadu trattament qabel rċewew trattament b'alglucosidase alfa qabel jew waqt l-istudju kliniku f'marġni ta' 0.9-9.9 snin għal pazjenti adulti u 0.6-11.8 snin għal pazjenti pedjatriċi.

^c Ma ġiex iddeterminat

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati mill-istudji kliniċi fil-popolazzjoni pedjatrika (19 -il pazjent pedjatriku b'IOPD bejn 1-12 -il sena t'età (età medja ta' 6.8) u żewġ pazjenti pedjatriċi (9 sa 16 -il sena) b'LOPD) kienu simili għal daww irrapportati fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Rata eċċessiva t'infużjoni ta' Nexviadyme tista' tirriżulta fi ħmura fil-wieċ. F'studju kliniku, pazjenti pedjatriċi rċewew doži sa 40 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kull ġimgħtejn u ma ġew identifikati ebda sinjali jew sintomi speċifiċi wara d-doži l-għoljin. Għall-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti tal-passaġġ alimentari u metabolizmu – enzimi, Kodiċi ATC: A16AB22.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avalglucosidase alfa huwa acid α -glucosidase uman rikombinanti (rhGAA) li jipprovdi sors esoġenu ta' GAA. Avalglucosidase alfa huwa modifikazzjoni ta' alglucosidase alfa fejn madwar 7 strutturi ta' hexamannose b'kull wieħed ikollu 2 subunitajiet terminali ta' mannose-6-phosphate (bis-M6P) jiġu kkonjugati ma' residwi ossidizzati ta' sialic acid fuq alglucosidase alfa. Avalglucosidase alfa għandu 15 -il darba iżjed ta' subunitajiet ta' mannose-6-phosphate (M6P) meta mqabbel ma' alglucosidase alfa. Ġie muri li r-rabta mar-riċetturi M6P fuq is-superfiċċi taċ-ċellula sseħħ permezz tal-gruppi karboidrati fuq il-molekula GAA, fejn imbagħad din tiġi internalizzata u ttrasportata fil-lisosomi, fejn isirilha qsim proteolitiku li jirriżulta f'żieda fl-attività enzimatika biex jiġi ddegradat il-glikoġenu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studji kliniċi f'pazjenti b'LOPD

Studju 1, EFC14028/COMET, kien studju *double-blinded*, magħmul b'mod arbitrarju, multicentriku u multinazzjonali li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' Nexviadyme ma' alglucosidase alfa f'100 pazjent LOPD li qatt ma kienu rċevew trattament qabel, b'etajiet fil-bidu tat-trattament ta' 16 sa 78 sena. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħażlu f'proporzjoni ta' 1:1 abbażi tal-*forced vital capacity* (FVC) fil-linja bażi, sess, età u pajjiż biex jirċievu 20 mg/kg ta' Nexviadyme jew alglucosidase alfa darba fil-ġimgħa, ġimgħa iva u ġimgħa le għal 12 -il xahar (49 ġimgħa).

L-istudju 1 kien jinkludi perjodu ta' estensjoni ta' trattament *open-label* fejn il-pazjenti kollha fil-fergħa ta' alglucosidase alfa nqalbu għal Nexviadyme u baqgħu bit-trattament sa mill-inqas ġimgħa 145. B'mod ġenerali, 95 pazjent dahl u fil-perjodu *open-label* (51 mill-fergħa ta' Nexviadyme u 44 mill-fergħa ta' alglucosidase alfa). Pazjent addizzjonali pedjatriku kien irreġistrat b'mod dirett fil-perjod ta' estensjoni tat-trattament b'Nexviadyme.

Il-punt finali primarju tal-istudju 1 kien il-bidla fl-FVC % imbassar fil-pożizzjoni eretta mil-linja bażi sa 12 -il xahar (49 ġimgħa). Fid-49 ġimgħa, il-bidla medja LS (SE) fil-% FVC imbassar għal pazjenti ttrattati b'Nexviadyme u alglucosidase alfa kien 2.89% (0.88) u 0.46% (0.93), rispettivament. Id-differenza klinikament sinifikanti fil-medja LS tal-% FVC imbassar ta' 2.43% (95% CI: -0.13, 4.99) bejn Nexviadyme u alglucosidase alfa qabżet il-marġni ta' non-inferjorità definita minn qabel ta' -1.1 u nkisbet non-inferjorità b'mod statistiku ($p=0.0074$). L-istudju ma weriex superjorità li kienet statistikament sinifikanti ($p=0.0626$) u l-ittestjar tal-punti finali sekondarji sar mingħajr aġġustament għall-multipliċità.

Ir-riżultati għall-punt finali primarju huma ddettalġati f'Tabella 4.

Għal pazjenti li qalbu minn alglucosidase alfa għal trattament b'Nexviadyme wara d-49 ġimgħa, il-bidla medja LS fil-% FVC imbassar mid-49 ġimgħa sal-145 ġimgħa kien ta' 0.81 (1.08) (95% CI: -1.32, 2.95). L-istabilizzazzjoni fil-% FVC imbassar inżamm wara l-bidla għal Nexviadyme fil-grupp ta' alglucosidase alfa b'valuri simili għall-grupp ta' Nexviadyme fil-145 ġimgħa. Il-pazjenti li baqgħu fil-fergħa ta' Nexviadyme żammew it-tiġib fil-% FVC imbassar meta mqabbel mal-linja bażi.

Tabella 4 - Bidla Medja LS mil-linja bażi sa ġimgħa 49 f'FVC % imbassar fil-pożizzjoni eretta

	Nexviadyme (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)
<i>Forced Vital Capacity</i> % imbassar fil-pożizzjoni eretta		

Linja baži qabel it-trattament	Medja (SD)	62.55 (14.39)	61.56 (12.40)
Ġimgha 13	Bidla medja LS (SE) mil-linja baži	3.05 (0.78)	0.65 (0.81)
Ġimgha 25	Bidla medja LS (SE) mil-linja baži	3.21 (0.80)	0.57 (0.84)
Ġimgha 37	Bidla medja LS (SE) mil-linja baži	2.21 (1.00)	0.55 (1.05)
Ġimgha 49 Stima ta' bidla mil-linja baži sa ġimgha 49 (MMRM)	Medja (SD)	65.49 (17.42)	61.16 (13.49)
	Bidla medja LS (SE) mil-linja baži	2.89 ^a (0.88)	0.46 ^a (0.93)
Stima ta' differenza bejn il-gruppi fil-bidla mil-linja baži sa ġimgha 49 (MMRM)	Medja LS (95% CI) valur-p ^b valur-p ^c	2.43 ^a (-0.13,4.99) 0.0074 0.0626	

MMRM: *mixed model repeated measure*.

^a Abbaži tal-mudell MMRM, il-mudell jinkludi FVC % imbassar (bħala kontinwu) fil-linja baži, sess, età (f'snin fil-linja baži), grupp ta' trattament, vižta, terminu t'interazzjoni bejn il-grupp ta' trattament u l-vižta bħala effetti fissi.

^b Margni ta' non-inferjorità ta' -1.1%

^c Superjorità ma nkisbitx

Il-bidla fid-distanza totali ta' mixi f'6 minuti (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) mil-linja baži sa 12-il xahar (ġimgha 49) kien il-punt finali sekondarju prinċipali tal-istudju 1. F'ġimgha 49, il-bidla medja LS mil-linja baži (SE) fis-6MWT għal pazjenti ttrattati b'Nexviadyme u alglucosidase alfa kienet ta' 32.21 m (9.93) u 2.19 m (10.40) rispettivament. Id-differenza medja LS ta' 30.01 m (95% CI: 1.33,58.69) uriet titjib numeriku b'Nexviadyme meta mqabbel ma' alglucosidase alfa. Ir-riżultati għas-6MWT huma dettaljati f'Tabella 5.

Għal pazjenti li qalbu minn alglucosidase alfa għat-trattament b'Nexviadyme wara d-49 ġimgha, il-bidla medja LS fis-6MWT (id-distanza ta' mixi f'metri) mid-49 ġimgha sal-145 ġimgha kien ta' -2.3 m (10.6), 95% CI: -23.2, 18.7. Fil-145 Ġimgha, giet osservata stabilizzazzjoni fis-6MWT wara l-bidla mill-grupp ta' alglucosidase alfa għal Nexviadyme. Il-partecipanti fil-fergħa ta' Nexviadyme żammew it-titjib meta mqabbel mal-linja baži.

Punti finali sekondarji addizzjonali kienu l-ogħla pressjoni inspiratorja (MIP *maximum inspiratory pressure*), l-ogħla pressjoni espiratorja (MEP - *maximum expiratory pressure*), punteġġ sommarju fil-*Hand-held dynamometry* (HHD), punteġġ totali fit-test ta' malajr tal-funzjoni motorja (QMFT *quick motor function test*) u SF-12 (sħarriġ relatat mas-saħħa dwar il-kwalità tal-ħajja, punteġġi kemm mill-aspett fiżiku u kemm mentali). Ir-riżultati ta' dawn il-punti finali huma dettaljati f'Tabella 5.

F'pazjenti LOPD b'etajiet minn 16 sa 78 li qatt ma kienu rċewew trattament qabel u li bdew fuq Nexviadyme 20 mg/kg ġimgha iva u ġimgha le, il-bidla medja perċentwali (SD) f'hexose tetrasaccharides fl-awrina mil-linja baži sad-49 ġimgha kienet ta' -53.90% (24.03), li nżamm sal-145 ġimgha f'-53.35% (72.73) f'pazjenti li baqghu fuq it-trattament b'Nexviadyme. F'pazjenti li bdew

fuq alglucosidase alfa 20 mg/kg ġimġha iva u ġimġha le, il-bidla medja perċentwali (SD) f'hexose tetrasaccharides fl-awrina mil-linja bażi sad-49 ġimġha kienet ta' -10.8% (32.33), b'aktar tnaqqis sa -48.04% (41.97) fil-145 ġimġha wara l-bidla minn alglucosidase alfa għal Nexviadyme.

Tabella 5 – Bidla medja LS mil-linja bażi sa ġimġha 49 għall-punti finali sekondarji addizzjonali

Punt finali	Nexviadyme Bidla medja LS (SE)	Alglucosidase Alfa Bidla medja LS (SE)	Differenza medja LS (95% CI)
Test ta' distanza ta' 6 minuti mixi (6MWT) (metri) ^{a,b}	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	30.01 (1.33,58.69)
L-Ogħla Pressjoni Inspiratorja (MIP) (% imbassar) *	8.71 (2.09)	4.33 (2.19)	4.38 (-1.64,10.39)
L-Ogħla Pressjoni Espiratorja(% imbassar) *	10.97 (2.84)	8.35 (2.97)	2.61 (-5.61, 10.83)
<i>Hand-held dynamometry</i> (HHD) punteġġi sommarji	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	106.97 (-26.56,240.5)
Test ta' Malajr tal-funzjoni Motorja (QMFT) punteġġ totali	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	2.08 (0.22,3.95)
Stharriġ relatat mas-saħħa dwar il-kwalità tal-hajja (SF-12)	Punteġġ PCS ^d : 2.37 (0.99)	1.60 (1.07)	0.77 (-2.13,3.67)
	Punteġġ MCS ^e : 2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	2.12 (-1.46,5.69)

^a Il-mudell MMRM għad-distanza ta' 6MWT taġġusta għall-% FVC imbassar fil-linja bażi u s-6MWT fil-linja bażi (distanza tal-mixja f' metri), età (f' snin, fil-linja bażi), sess, grupp ta' trattament, viżta, u trattament skont l-interazzjoni fil-viżta bħala effetti fissi.

^b Il-bidla medja LS (SE) mil-linja bażi f' Ġimġhat 13, 25 u 37 kienet 18.02 (8.79), 27.26 (9.98) u 28.43 (9.06), rispettivament, fil-grupp avalglucosidase u 15.11 (9.16), 9.58 (10.41) u 15.49 (9.48), rispettivament, fil-grupp alglucosidase alfa.

^c Analizi ta' sensitività post-hoc bl-eskluzjoni ta' 4 pazjenti (2 f' kull ferġha ta' trattament) b'valuri MIP u MEP fil-linja bażi li kienu suprafizjoloġiċi.

^dSommarju tal-Komponent Fiziku

^eSommarju tal-Komponent Mentali

F' studju mhux ikkontrollat, *open-label* f' pazjenti b'LOPD, ġie muri li kien hemm manteniment tal-effett fuq l-FVC % imbassar u s-6MWT matul it-trattament fit-tul b'avalglucosidase alfa 20 mg/kg ġimġha iva u ġimġha le sa 6 snin.

Studju klinika f'pazjenti b'IOPD

Studju 2, ACT14132/mini-COMET, kien grupp ta' pazjenti pedjatriki IOPD (1-12 -il sena t'età) fuq doži ripetuti li jiżdiu ta' Nexviadyme, multinazzjonali, multicentriku, *open-label*, ta' fażi 2 u magħmul f'hafna stadji li wrew jew deterjorament kliniku jew rispons kliniku li ma kienx mill-aħjar waqt trattament b'alglucosidase alfa. L-istudju rreġistra total ta' 22 pazjent; grupp 1 kellu 6 pazjenti li wrew deterjorament kliniku u rċewew 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 25 ġimgħa, grupp 2 kellu 5 pazjenti li wrew deterjorament kliniku u rċewew 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 25 ġimgħa, u grupp 3 kellu 11-il pazjent li wrew rispons li ma kienx mill-aħjar u rċewew jew Nexviadyme f'doża ta' 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 25 ġimgħa (5 pazjenti) jew alglucosidase alfa fid-doża stabbli tagħhom ta' qabel l-istudju (li tvarja minn 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le u 40 mg/kg kull ġimgħa) għal 25 ġimgħa (6 pazjenti).

L-ghan principali ta' studju 2 kien biex jiġu evalwati s-sigurtà u t-tollerabilità tal-ghoti ta' Nexviadyme. It-tieni ghan kien biex tiġi ddeterminata l-effikaċja ta' Nexviadyme. Dejta wriet stabilizzazzjoni jew titjib fl-eżiti t'effikaċja tat-88-miżura ta' klassifikazzjoni tal-funzjoni motorja gross (GMFM-88 - *gross motor function classification measure-88*), tat-test ta' malajr tal-funzjoni motorja (QMFT), tal-evalwazzjoni pedjatrika Pompe tal-inventarju ta' diżabilità (Pompe-PEDI – *Pompe pediatric evaluation of disability inventory*), punteġġ Z tal-massa ventrikulari tax-xellug (LVM - *left ventricular mass*), qisien tal-pożizzjoni tal-kappell tal-ghajn f'pazjenti li preċedement kien qed jiddeterjoraw jew ma kinux ikkontrollati b'mod suffiċjenti b'alglucosidase alfa. L-effett tat-trattament kien aktar sinifikanti b'40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le meta mqabbel ma' 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le. Tnejn mis-sitt pazjenti ttrattati b'Nexviadyme b'20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (grupp 1) wrew aktar deterjorament kliniku u rċewew żieda fid-doża minn 20 għal 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le f'ġimgħa 55 u 61 rispettivament. Il-pazjenti kollha li rċewew 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le żammew din id-doża tul l-istudju kollu mingħajr aktar deterjorament kliniku.

F'pazjenti pedjatriki IOPD (<18-il sena t'età) ittrattati b'Nexviadyme 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le li wrew jew deterjorament kliniku (grupp 2) jew rispons kliniku li ma kienx mill-aħjar (grupp 3) waqt trattament b'alglucosidase alfa, il-bidla medja perċentwali (SD) f'hexose tetrasaccharides fl-awrina mil-linja bażi kien ta' -40.97% (16.72) u -37.48% (17.16), rispettivament, wara 6 xhur. F'pazjenti li preċedement kien qed jiddeterjoraw, ittrattati b'Nexviadyme 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, il-bidla medja (SD) perċentwali kienet ta' 0.34% (42.09).

L-effetti fit-tul tat-trattament b'Nexviadyme ġew evalwati f'10 pazjenti f'ġimgħa 49, f'8 pazjenti f'ġimgħa 73, u f'3 pazjenti f'ġimgħa 97. F'pazjenti b'IOPD li preċedement kien qed jiddeterjoraw b'alglucosidase alfa, l-effikaċja fuq parametri speċifiċi ta' deterjorament, li jinkludu l-funzjoni motorja, il-massa ventrikulari tax-xellug tal-qalb u l-qisien tal-pożizzjoni tal-kappell tal-ghajn, inżammu għal sentejn.

Popolazzjoni pedjatrika

Dsatax-il pazjent pedjatriku b'etajiet minn 1 sa 12-il sena b'IOPD ittrattati preċedement b'alglucosidase alfa ġew ittrattati b'Nexviadyme (ara sezzjoni 4.2 u 4.8) u żewġ pazjenti pedjatriki b'etajiet ta' 9 u 16-il sena b'LOPD ġew ittrattati b'Nexviadyme.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Nexviadyme f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tal-marda ta' Pompe (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Reġistru ta' Pompe

Professjonisti mediċi jew dawk fil-kura tas-saħħa huma mhegga biex jirreġistraw pazjenti li huma ddijanostikati bil-marda ta' Pompe fuq www.registrynxt.com. L-informazzjoni dwar il-pazjent se jiġi miġbur b'mod anonimu f'dan ir-reġistru. L-ghanijiet tar-"reġistru ta' Pompe" huma sabiex jissahħah l-gharfien dwar il-marda ta' Pompe u biex jiġu segwiti l-pazjenti u r-rispons tagħhom għat-terapija ta' sostituzzjoni tal-enzima maż-żmien, bl-iskop aħħari li jitjiebu l-eżiti kliniċi ta' dawn il-pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Pazjenti bil-marda ta' Pompe tard fiż-żmien (LOPD)

Il-farmakokinetika ta' avalglucosidase alfa għet evalwata f'analizi ta' popolazzjoni ta' 75 pazjent LOPD b'etajiet minn 16 sa 78 sena li rċevew 5 sa 20 mg/kg ta' avalglucosidase alfa ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti bil-marda ta' Pompe fi żmien l-infanzja (IOPD)

Il-farmakokinetika ta' avalglucosidase alfa għet ikkaratterizzata f'16-il pazjent b'etajiet minn 1 sa 12 - il sena li ġew ittrattati b'avalglucosidase alfa, li inkludew 6 pazjenti ttrattati b'doži ta' 20 mg/kg u 10 pazjenti ttrattati b'doži ta' 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le. Il-pazjenti kollha kienu diġà rċevew xi trattament.

Assorbiment

F'pazjenti LOPD, għal infużjoni IV ta' 4 sigħat ta' 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, is-Cmax medju u l-AUC_{2W} medju kienu 273 µg/mL (24%) u 1220 µg.h/mL (29%), rispettivament.

F'pazjenti IOPD, għal infużjoni IV ta' 4 sigħat ta' 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le u għal infużjoni IV ta' 7 sigħat ta' 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, is-Cmax medju varja minn 175 sa 189 µg/mL għad-doża ta' 20 mg/kg u 205 sa 403 µg/mL għad-doża ta' 40 mg/kg. L-AUC_{2W} medju varja minn 805 sa 923 µg•hr/mL għad-doża ta' 20 mg/kg u 1720 sa 2630 µg•hr/mL għad-doża ta' 40 mg/kg.

Distribuzzjoni

F'pazjenti LOPD, il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartament ċentrali ta' avalglucosidase alfa mbassar skont il-mudell tipiku tal-popolazzjoni PK kien ta' 3.4 L.

F'pazjenti IOPD ittrattati b'avalglucosidase alfa 20 mg/kg u 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, il-volum ta' distribuzzjoni medju fl-istat fii varja minn 3.5 sa 5.4 L.

Eliminazzjoni

F'pazjenti LOPD, it-tneħħija linearja mbassra skont il-mudell tipiku tal-popolazzjoni PK kienet ta' 0.87 L/h. B'segwitu ta' 20 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, il-half-life medja tal-eliminazzjoni mill-plażma kienet ta' 1.55 sigħat.

F'pazjenti IOPD ittrattati b'avalglucosidase alfa 20 mg/kg u 40 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tneħħija medja mill-plażma varjat minn 0.53 sa 0.70 L/h, u l-half-life medja tal-eliminazzjoni mill-plażma minn 0.60 sa 1.19 sigħat.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni għal avalglucosidase alfa żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża bejn 5 sa 20 mg/kg f'pazjenti LOPD u bejn 20 u 40 mg/kg f'pazjenti IOPD. Ma għet osservata ebda akkumulazzjoni wara dożaġġ kontinwu ta' ġimgħa iva u ġimgħa le.

Immunogeniċità

Fl-istudju 1, EFC14028/COMET, 95.2% (59 minn 62 pazjent) li rċevew Nexviadyme żviluppaw ADA li deher waqt it-trattament. Minhabba l-varjabilità fir-rispons għall-ADA, ma kienet osservata ebda tendenza ċara bejn l-oġġli livell ta' titre ta' ADA u l-impatt fuq il-PK f'pazjenti fid-49 ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti LOPD uriet li l-piż tal-ġisem, l-età u s-sess ma kellhomx effett determinanti fuq il-farmakokinetika ta' avalglucosidase alfa.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' avalglucosidase alfa ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Indeboliment renali

Ma sarx studju formali dwar l-effett ta' indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' avalglucosidase alfa. Abbażi t'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' dejta minn 75 pazjent LOPD li kienu qed jirċievu 20 mg/kg, inklużi 6 pazjenti b'indeboliment renali hafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari: 60 sa 89 ml/min; fil-linja bażi), ma ġie osservat ebda effett rilevanti tal-indeboliment renali fuq l-espożizzjoni ta' avalglucosidase alfa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti li kienu jinkludu punti finali farmakoloġiċi ta' sigurtà ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Avalglucosidase alfa ma kkawża ebda effett avvers f'studju fil-ġrieden li kkunsidra kemm il-fertilità maskili u kemm il-fertilità femminili sa 50 mg/kg IV ġurnata iva u ġurnata le (9.4 darbiet l-AUC fl-istat fiss fil-bniedem fid-doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg darbtejn fil-ġimgħa għal pazjenti b'LOPD) (ara sezzjoni 4.6).

F'studju dwar l-effett tossiku fuq l-embriju-fetu fil-ġrieden, l-ġhoti ta' avalglucosidase fl-oghla doża ta' 50 mg/kg/jum (17-il darba l-AUC fl-istat fiss fil-bniedem fid-doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg darbtejn fil-ġimgħa għal pazjenti b'LOPD) ikkawżat żieda f'telf wara l-implantazzjoni u fil-medja ta' numru t'assorbimenti tard fiż-żmien. Ma dehru ebda effetti b'20 mg/kg/jum (4.8 darbiet l-AUC fl-istat fiss fil-bniedem fid-doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg darbtejn fil-ġimgħa għal pazjenti b'LOPD). Avalglucosidase alfa ma jgħaddix mill-plaċenta fil-ġrieden li jissuġġerixxi li l-effetti embriju-fetali b'50 mg/kg/jum kienu relatati ma' tossiċità materna mir-rispons immunoloġiku. Ma ġew osservati ebda malformazzjonijiet jew varjazzjonijiet fl-iżvilupp.

Ma ġew osservati ebda effetti avversi f'studju dwar l-effett tossiku fuq l-embriju-fetu fil-fniek li ngħataw avalglucosidase alfa sa 100 mg/kg/jum IV (91 darba l-AUC fl-istat fiss fil-bniedem fid-doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg darbtejn fil-ġimgħa għal pazjenti b'LOPD).

Ma ġew osservati ebda effetti avversi f'studju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-ġrieden wara l-ġhoti ta' avalglucosidase alfa darba fil-ġurnata, ġurnata iva u ġurnata le. In-NOAEL għar-riproduzzjoni fl-ommijiet u għal vijabilità u żvilupp fiż-żgħar kien ta' 50 mg/kg ġurnata iva u ġurnata le IV.

F'ġrieden żgħażaġh, b'mod ġenerali avalglucosidase alfa kien ttollerat sew wara t-tehid għal 9 ġimgħat b'doži sa 100 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le IV (~2 sa 5 darbiet l-AUC fl-istat fiss fil-bniedem fid-doża rrakkomandata ta' 40 mg/kg darbtejn fil-ġimgħa għal pazjenti b'IOPD). Madankollu, l-oghla doża ttestjata f'annimali żgħażaġh mhijiex biżżejjed sabiex twarrab ir-riskju potenzjali għal pazjenti IOPD b'40 mg/kg abbażi ta' margni t'espożizzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine

Histidine hydrochloride monohydrate

Glycine

Mannitol

Polysorbate 80

6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett li mhumiex miftuħa: 4 snin

Prodott mediċinali rrikostitwit

Wara r-rikostituzzjoni, l-istabilità kimika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu għet murija għal 24 siegħa f'2°C - 8°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jiġi użat immedjatement.

Jekk ma jiġix użat għad-dilwizzjoni immedjatement, il-kundizzjonijiet u ż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu qabel d-dilwizzjoni huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'2-8°C.

Prodott mediċinali ddilwit

Wara d-dilwizzjoni, l-istabilità kimika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu għet murija bejn 0.5 mg/ml u 4 mg/ml għal 24 siegħa f'2°C - 8°C, segwit minn 9 sigħat f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) biex tippermetti l-infużjoni. Uża Teknika Asettika.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jiġi użat immedjatement.

Jekk ma jiġix użat immedjatement, il-kundizzjonijiet u ż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'2°C - 8°C, segwit minn 9 sigħat f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) biex tippermetti l-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

100 mg ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett (hġieg ta' tip I) b'tapp (lastku elastomeriku), sigill (aluminju) u għatu *flip off*.

Kull pakkett fih 1, 5, 10 jew 25 kunnett

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-kunjetti huma għall-użu ta' darba biss.

Rikostituzzjoni

Għandha tintuża teknika asettika waqt ir-rikostituzzjoni.

1. In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rrikostitwiti għandu jiġi ddeterminat abbażi tal-piż individwali tal-pazjent u d-doża rrakkomandata ta' 20 mg/kg jew 40 mg/kg.

Il-piż tal-pazjent (kg) × id-doża (mg/kg) = id-doża tal-pazjent (f'mg). Id-doża tal-pazjent (f'mg) diviża b'100 mg/kunnett = in-numru ta' kunjetti li għandek tirrikostitwixxi. Jekk in-numru ta' kunjetti jinkludi parti minn kunnett iżid san-numru sħiħ ta' kunjetti li jmiss.

- Eżempju: Il-piż tal-pazjent (16-il kg) × id-doża (20 mg/kg) = id-doża tal-pazjent (320 mg).
320 mg diviża b' 100 mg/kunjett = 3.2 kunjetti; għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 4 kunjetti.
- Eżempju: Il-piż tal-pazjent (16-il kg) × id-doża (40 mg/kg) = id-doża tal-pazjent (640 mg).
640 mg diviża b' 100 mg/kunjett = 6.4 kunjetti; għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 7 kunjetti.
- In-numru meħtieġa ta' kunjetti għall-infużjoni għandhom jinħarġu mill-frigġ u mwarrba għal madwar 30 minuta biex jithallew jilhq u t-temperatura ambjentali.
 - Kull kunjett għandu jiġi rikostitwit billi tinjetta bil-mod 10.0 ml ta' ilma għall-injezzjoni (WFI, water for injections) f'kull kunjett. Kull kunjett sa jagħti 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Għandu jiġi evitat li l-impatt tal-WFI mat-trab ikun b'saħħtu u li ma tiffomax ragħwa. Dan isir billi l-ilma għall-injezzjoni jiżdied bil-mod qatra qatra mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofilizzat. Kull kunjett għandu jiġi mmejjel u rromblat bil-mod sabiex it-trab illajofilizzat jinħall. M'għandux jinqaleb ta' taht fuq, mdawwar jew mħawwad.
 - Għandek minnufih tifli l-kunjetti rikostitwiti għal frak jew telf ta' kulur. Jekk malli tiflih, tara l-frak jew is-soluzzjoni tkun tilfet il-kulur, il-prodott mediċinali rikostitwit m'għandux jintuża. Għandek thalli li s-soluzzjoni tinħall.

Dilwizzjoni

- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita f' 5% glucose fl-ilma għal konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml. Ara Tabella 6 għall-volum totali tal-infużjoni rrakkomandat abbażi tal-piż tal-pazjent.
- Bil-mod iġbed il-volum tas-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett (ikkalkulat skont il-piż tal-pazjent).
- Żid is-soluzzjoni rikostitwita bil-mod u direttament gos-soluzzjoni ta' 5% glucose. Evita li ttella' r-ragħwa jew li thawwad il-borża tal-infużjoni. Għandek tevita li ddaħħal l-arja fil-borża tal-infużjoni.
- Sabiex thallat is-soluzzjoni tal-borża għall-infużjoni, aqleb bil-mod ta' taht fuq jew imassaġġja l-borża tal-infużjoni biex thalltu. M'għandhiex tiġi mħawdha.
- Biex tevita l-ġhoti ta' frak li jkun idahħal bi żball waqt il-preparazzjoni tad-doża IV, huwa rrakkomandat li tuża filtru *in-line* ta' 0.2 µm b'irbit baxx għall-proteini biex tagħti Nexviadyme. Wara li l-infużjoni titlesta, il-pajp irqiq tal-infużjoni għandu jiġi mlaħlaħ minn ġewwa bi 5 % glucose fl-ilma.
- Nexviadyme m'għandux jiġi mogħti bħala infużjoni fl-istess pajp irqiq għal ġol-vini ma' prodotti mediċinali ohra.

Tabella 6 – Volumi pproġettati tal-infużjoni minn ġol-vini għall-ġhoti ta' Nexviadyme skont il-piż tal-pazjent bid-Doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg

Firxa tal-piż tal-pazjent (kg)	Volum totali tal-infużjoni għal 20 mg/kg(ml)	Volum totali tal-infużjonighal 40 mg/kg(ml)
1.25 to 5	50	50
5.1 to 10	50	100
10.1 to 20	100	200
20.1 to 30	150	300
30.1 to 35	200	400
35.1 to 50	250	500
50.1 to 60	300	600
60.1 to 100	500	1000
100.1 to 120	600	1200
120.1 to 140	700	1400
140.1 to 160	800	1600
160.1 to 180	900	1800
180.1 to 200	1000	2000

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Ġunju 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Il-Belġju

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljatidettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoniawtorizzazzjoni għat-Tqeghiditqeghid fis-Suqsuq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Nexviadyme f'kull Stat Membr, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-midja ta' komunikazzjoni, il-modi ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm. Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien dwar is-servizz ta' immunosorveljanza u jsostni l-għoti korrett u sikur tal-prodott fl-ambjent tad-dar.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull stat membru fejn Nexviadyme qiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) li huma mistennija li jordnaw, jissupplixxu skont riċetta jew jagħtu Nexviadyme lill-pazjent jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej li għandu jitqassam minn korpi professjonali:

- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) għas-servizz ta' immunosorveljanza u
- Gwida għall-HCPs għal infużjoni d-dar

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għal Servizz ta' Immunosorveljanza għandu jinkludi dawn l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Rakkomandazzjonijiet dwar ittestjar:
 - Bħala linja bażi għandu jiġi mhegġegħ b'qawwa l-għbir ta' kampjun tas-serum qabel l-ewwel infużjoni.
 - Titres tal-antikorp tal-immunoglobulina G (IgG) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari u għandu jitqies ittestjar għal antikorpi IgG kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibody) jekk il-pazjenti ma jirrispondux għat-terapija.
 - Il-pazjenti ttrattati jistgħu jiġu ttestjati għal antikorpi inibitorji jekk ikollhom tnaqqis fil-benefiċċju kliniku minkejja t-tkomplija tat-trattament b'Nexviadyme.
 - Ittestjar immunoloġiku li jsir minhabba avveniment avvers, inkluż IgG u Immunoglobulina E (IgE) ADA, għandu jitqies għal pazjenti f'riskju ta' reazzjoni allergika jew reazzjoni anafilattika preċedenti għal Myozyme (alglucosidase alfa).
 - Wieħed għandu jikkunsidra wkoll ittestjar immunoloġiku kkawżat minn avveniment avvers f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet moderati/severi jew rikorrenti assoċjati mal-infużjoni (IARs, infusion associated reactions) li jissuġġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi.
- Prattiċitajiet tal-ittestjar tas-servizz tal-ittestjar u dettalji biex tiġi kkuntjat/a
 - Deskrizzjoni tas-servizzi tal-ittestjar: testijiet disponibbli, indikazzjoni għall-ittestjar, tip ta' kampjun, frekwenza tal-ittestjar, żmien ta' għbir
 - Proċedura għall-ittestjar: diagramma li tiġbor fil-qosor il-passi prinċipali għall-HCP biex jitlob Servizzi speċjalizzati ta' ttestjar

Il-gwida għal infużjoni d-dar li se sservi bħala dokument ta'taħriġ għall-HCPs li se jagħtu l-infużjoni d-dar għandha jkollha dawn l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Ir-rekwiżiti u l-organizzar tal-infużjoni d-dar inkluż l-apparat, it-trattament qabel u trattamenti ta' emerġenza.
- Dettalji dwar il-preparazzjoni u għoti ta' Nexviadyme, inkluż il-passi kollha għall-preparazzjoni, r-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti
- Evalwazzjoni medika tal-pazjent qabel l-għoti tal-infużjoni d-dar
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi marbuta ma' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni u l-azzjonijiet irrakkomandati għall-immaniġġjar tal-ADRs meta jseħħu s-sintomi.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nexviadyme 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
avalglucosidase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' avalglucosidase alfa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Glycine
Mannitol
Polysorbate 80

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett 1
5 kunjetti
10 kunjetti
25 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Biex jinuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Uża immedjatament wara d-dilwizzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nexviadyme 100 mg trab għal konċentrat
avalglucosidase alfa
Użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

Sanofi B.V.-NL

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Nexviadyme 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni avalglucosidase alfa

▼ Din il-mediċina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Nexviadyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Nexviadyme
3. Kif jingħata Nexviadyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nexviadyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Nexviadyme u għalxiex jintuża

X'inhu Nexviadyme

Nexviadyme fih enzima msejha avalglucosidase alfa – hija kopja tal-enzima naturali msejha acid alpha-glucosidase (GAA) li hija nieqsa f'persuni bil-marda ta' Pompe.

Għalxiex jintuża Nexviadyme

Nexviadyme jintuża biex jitratta persuni ta' kull età li għandhom il-marda ta' Pompe.

Persuni bil-marda ta' Pompe ikollhom livelli baxxi tal-enzima acid alpha-glucosidase (GAA). Din l-enzima tgħin biex tikkontrolla l-livelli tal-glycogen (tip ta' karboidrat) fil-ġisem. Il-glycogen jipprovdi l-ġisem bl-enerġija, iżda fil-marda ta' Pompe livelli għoljin ta' glycogen jakkumulaw f'muskoli differenti u jikkawżawhom ħsara. Il-mediċina tiegħu post l-enzima nieqsa biex b'hekk il-ġisem ikun jista' jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' glycogen.

2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Nexviadyme

Tużax Nexviadyme

Jekk inti kellek reazzjonijiet allergiċi ta' periklu għall-hajja (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva) għal avalglucosidase alfa jew għal kwalunkwe sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6) u dawn ir-reazzjonijiet sehhew mill-ġdid wara li l-mediċina twaqqfet u reggħet inbdiet mill-ġdid.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Nexviadyme

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk it-trattament b'Nexviadyme jikkawża:

- reazzjonijiet allergiċi, inkluż anafilassi (reazzjoni allergika severa) – ara taħt 'Effetti sekondarji possibbli', taħt għas-sintomi

- reazzjoni assoċjata mal-infużjoni waqt li inti tkun qed tirċievi din il-medicina jew fil-ftit sigħat ta' wara – ara taħt 'Effetti sekondarji possibbli', taħt għas-sintomi

Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk inti jkollok nefha f'riġlejk jew nefha mifruxa ma' ġismek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk l-infużjoni ta' Nexviadyme tiegħek għandhiex titwaqqaf u t-tabib jagħtik trattament mediku xieraq. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi wkoll jekk tistax tkompli tirċievi avalglucosidase alfa.

Mediċini oħra u Nexviadyme

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża din il-medicina. Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Nexviadyme f'nisa tqal. Inti m'għandekx tirċievi Nexviadyme matul it-tqala ħlief jekk it-tabib tiegħek jirrakkomnda dan b'mod speċifiku. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk inti tistax tuża Nexviadyme jekk inti qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nexviadyme jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila li ssuq u thaddem magni. Minħabba li sturdament, pressjoni baxxa u ħedla tan-nghas jistgħu jseħħu bħala reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni, dan jista' jaffettwa l-ħila li ssuq u thaddem magni fil-jum tal-infużjoni.

3. Kif jingħata Nexviadyme

Nexviadyme se jingħatalek taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fit-trattament tal-marda ta' Pompe.

Tista' tingħata mediċini oħra qabel ma inti tirċievi Nexviadyme, biex tnaqqas xi effetti sekondarji. Dawn il-mediċini jinkludu antiistamina, steroidi u medicina biex tniżżel id-deni (bħal paracetamol).

Id-doża ta' Nexviadyme hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek u se tingħatalek darba kull ġimagħtejn.

- Id-doża rrakkomandata ta' Nexviadyme hija 20 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

Infużjoni d-dar

It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li inti tista' tieħu l-nfużjoni ta' Nexviadyme id-dar jekk ikun bla periklu u konvenjenti biex tagħmel hekk. Jekk inti jkollok xi effetti sekondarji matul l-infużjoni ta' Nexviadyme, membru tal-istaff tiegħek għall-infużjoni d-dar jista' jwaqqaf l-infużjoni u jibda trattament mediku xieraq.

Istruzzjonijiet dwar l-użu kif suppost

Nexviadyme jingħata permezz ta' dripp ġo vina (infużjoni minn ġol-vini). Huwa jiġi fornut lil professjonist tal-kura tas-saħħa bħala trab biex jithallat ma' ilma sterili u jrid jiġi ddilwit aktar bil-glucose qabel jiġi infuż.

Jekk inti tingħata Nexviadyme aktar milli suppost

Rata eċċessiva ta' infużjoni ta' Nexviadyme tista' twassal għal fawra.

Jekk taqbez id-doża tiegħek ta' Nexviadyme

Jekk qbiżt infużjoni, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tiegħaf tuża Nexviadyme

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tixtieq twaqqaf it-trattament Nexviadyme. Is-sintomi tal-marda tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar jekk inti twaqqaf it-trattament.

4. Effetti sekondarji possibbli

L-effetti sekondarji jsejtnu l-aktar waqt li l-pazjenti jkunu qed jingħataw l-infużjoni ta' Nexviadyme jew ftit wara. Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok reazzjoni b'rabta mal-infużjoni jew reazzjoni allergika. Qabel l-infużjoni t-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini biex tevita dawn ir-reazzjonijiet.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni jkunu ħfief jew moderati. Sintomi ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni jinkludu skumdità fis-sider, zieda fil-pressure, zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb, tkexxix ta' bard, sogħla, dijarea, gheja, uġiġħ ta' ras, mard jixbah l-influenza, nawsja, rimettar, għajn hamra, uġiġħ fid-dirgħajn u fir-riglejn, ħmura fil-ġilda, ħakk fil-ġilda, raxx u ħorriqija.

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jinkludu sintomi bħal diffikultà biex tiegħu n-nifs, tagħfis fis-sider, fawra, sogħla, sturdament, dardir, ħmura fil-keff tal-id u l-pala tas-sieq, nefha fix-xoffa ta' taħt u fl-ilsien, livell baxx ta' ossiġnu fid-demm u raxx.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Sensittività eċċessiva
- Uġiġħ ta' ras
- Dardir
- Ħakk fil-ġilda
- Raxx

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Anafilassi (reazzjoni allergika severa)
- Sturdament
- Xejra ta' ngħas
- Rogħda
- Sensazzjoni ta' ħruq
- Għajnejn ħomor
- Ħakk fl-għajnejn
- Nefha tal-kappell tal-għajn
- Taħbit mgħaġġel tal-qalb
- Ħmura fil-wieċ
- Pressure tad-demm elevate
- Pressure baxxa tad-demm
- Il-ġilda u l-xufftejn isiru blu
- Fawra
- Ġilda pallida
- Sogħla
- Diffikultà biex tiegħu n-nifs
- Irritazzjoni fil-grizmejn
- Uġiġħ fil-ħalq u fil-grizmejn
- Dijarea
- Rimettar
- Nefha fix-xufftejn
- Nefha fl-ilsien

- Uġigh addominali (iż-żaqq)
- Uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome (iż-żaqq)
- Indigestjoni
- Horriqija
- Ħmura fl-idejn
- Ħmura fil-ġilda
- Raxx aħmar
- Tegħreq iżżejjed
- Raxx bil-ħakk
- Ireqja' tal-ġilda bil-qxur
- Spażmi fil-muskoli
- Wegħat fil-muskoli
- Uġigh fid-driegħ jew fir-rigħel
- Uġigh fil-ġenb bejn il-kustilji u l-ġenbejn
- Għeja
- Tkexkix ta' bard
- Deni
- Skumdità fis-sider
- Uġigh
- Mard jixbah l-influwenza
- Uġigh fil-post tal-infuzjoni
- Ossigħu baxx fid-demm
- Dgħufija
- Nefħa fil-wiċċ
- Thoss il-bard jew is-sħana

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infjammazzjoni fl-għajnejn
- Titrix jew tingiż
- Għajnejn idemmġħu
- Tahbitiet żejda tal-qalb
- Tehid mgħaġġel tan-nifs
- Nefħa fil-gerżuma
- Titrix fil-ħalq, fl-ilsien jew fix-xoffa
- Tnemnim fil-ħalq, fl-ilsien jew fix-xoffa
- Diffikultà biex tibra'
- Nefħa fil-ġilda
- Il-ġilda titlef il-kulur
- Uġigh fil-wiċċ
- Żieda fit-temperatura tal-ġisem
- Tnixxija mit-tessut fil-post tal-infuzjoni
- Uġigh fil-ġog fil-post tal-infuzjoni
- Raxx fil-post tal-infuzjoni
- Reazzjoni fil-post tal-infuzjoni
- Ħakk fil-post tal-infuzjoni
- Edima lokalizzata
- Nefħa fid-dirgħajn u fir-rigħlejn
- Hsejjes mhux normali mat-teħid tan-nifs (tharħir)
- Test tad-demm għall-infjammazzjoni
- Tnaqqis fis-sensazzjoni tal-mess, tal-uġigh u tat-temperatura
- Skumdità fil-ħalq (inkluz sensazzjoni ta' ħruq fix-xoffa)

L-effetti sekondarji rrapportati li dehru fit-tfal u fl-adolessenti kienu jixbhu dawk li dehru fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tieghekk. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nexviadyme

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa:
Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Soluzzjoni rikostitwita:
Wara r-rikostituzzjoni, huwa rrakkomandat l-użu immedjat għad-dilwizzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinħażen sa 24 siegħa meta tinżamm fil-friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Soluzzjoni dilwita:
Wara d-dilwizzjoni, huwa rrakkomandat l-użu immedjat. Is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwita minn 9 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghekk dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nexviadyme

Is-sustanza attiva hija avalglucosidase alfa. Kunjett wiehded fih 100 mg ta' avalglucosidase alfa. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 10 mg ta' avalglucosidase alfa f'kull ml u wara d-dilwizzjoni il-koncentrazzjoni tvarja minn 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml.

Is-sustanzi l-oħra huma

- Histidine
- Histidine hydrochloride monohydrate
- Glycine
- Mannitol
- Polysorbate 80

Kif jidher Nexviadyme u l-kontenut tal-pakkett

Avalglucosidase alfa huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett (100 mg/kunjett). Kull pakkett fih 1, 5, 10 jew 25 kunjett. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

It-trab huwa minn abjad sa isfar ċar. Wara r-rikostituzzjoni ikun soluzzjoni ċara, minn bla kulur sa safra ċara. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi ddilwita aktar.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u trattamenti.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Rikostituzzjoni

Uża t-teknika asettika matul ir-rikostituzzjoni.

1. Iddetermina n-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti abbażi tal-piż individwali tal-pazjent u d-doża rakkomandata ta' 20 mg/kg jew 40 mg/kg.

Il-piż tal-pazjent (kg) x id-doża (mg/kg) = id-doża tal-pazjent (f' mg). Id-doża tal-pazjent (f' mg) diviża b'100 mg/kunjett = in-numru ta' kunjetti li għandek tirrikostitwixxi. Jekk in-numru ta' kunjetti jinkludi parti minn kunjett žid san-numru sħiħ ta' kunjetti li jmiss.

Eżempju: Il-piż tal-pazjent (16-il kg) x id-doża (20 mg/kg) = id-doża tal-pazjent (320 mg).

320 mg diviża b'100 mg/kunjett = 3.2 kunjetti; għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 4 kunjetti.

Eżempju: Il-piż tal-pazjent (16-il kg) x id-doża (40 mg/kg) = id-doża tal-pazjent (640 mg).

640 mg diviża b'100 mg/kunjett = 6.4 kunjetti; għalhekk, għandhom jiġu rikostitwiti 7 kunjetti.

2. Ohroġ in-numru ta' kunjetti meħtieġa għall-infużjoni mill-frigġ u warrabhom għal madwar 30 minuta biex thallihom jilhq u t-temperatura ambjentali.
3. Irrikostitwixxi kull kunjett billi tinjetta bil-mod 10.0 ml ta' ilma għall-injezzjoni (WFI, water for injections) f'kull kunjett. Kull kunjett sa jagħti 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Evita li l-WFI jmiss mat-trab bis-saħħa u evita li ttella' r-ragħwa. Dan isir billi l-ilma għall-injezzjoni jiżdied bil-mod qatra qatra mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab lajofilizzat. Mejjel u r-rombla kull kunjett bil-mod. Taqilbux ta' taħt fuq, iddawru jew thawdu.
4. Immedjatament ifli l-kunjetti rikostitwiti għal frak jew telf ta' kulur. Jekk malli tifli, tara l-frak jew is-soluzzjoni tkun tilfet il-kulur, tużahx. Ħalli s-soluzzjoni tinħall.

Dilwizzjoni

5. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita f'5% glucose fl-ilma għal konċentrazzjoni finali ta' 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml. Ara Tabella 1 għall-volum totali rrakkomandat tal-infuzjoni abbażi tal-piż tal-pazjent.
6. Bil-mod iġbed il-volum tas-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett (ikkalkulat skont il-piż tal-pazjent).
7. Żid is-soluzzjoni rikostitwita bil-mod u direttament gos-soluzzjoni ta' 5% glucose. Evita li ttella' r-ragħwa jew li thawwad il-borża tal-infuzjoni. Eviata li ddahħal l-arja fil-borża tal-infuzjoni.
8. Aqleb bil-mod ta' taht fuq jew imsaġġja l-borża tal-infuzjoni biex thalltu. Thawdux.
9. Biex tevita l-ġhoti ta' frak li jkun iddahħal bi żball waqt il-preparazzjoni tad-doża IV, huwa rrakkomandat li tuża filtru *in-line* ta' 0.2 µm b'irbit baxx għall-proteini sabiex tagħti Nexviadyme. Wara li l-infuzjoni titlesta, laħlah il-pajp irqiq tal-infuzjoni minn ġewwa bi 5 % glucose fl-ilma.
10. Tagħtix Nexviadyme bħala infużjoni fl-istess pajp irqiq għal ġol-vini ma' mediċini oħra.

Tabella 1: Volumi Proġettati tal-Infużjoni minn ġol-Vini għall-Ġhoti ta' Nexviadyme skont il-Piż tal-Pazjent bid-Doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg

Firxa tal-piż tal-pazjent (kg)	Volum totali tal-infużjoni (ml)għal 20 mg/kg	Volum totali tal-infużjoni (ml)għal 40 mg/kg
1.25 sa 5	50	50
5.1 sa 10	50	100
10.1 sa 20	100	200
20.1 sa 30	150	300
30.1 sa 35	200	400
35.1 sa 50	250	500
50.1 sa 60	300	600
60.1 sa 100	500	1000
100.1 sa 120	600	1200
120.1 sa 140	700	1400
140.1 sa 160	800	1600
160.1 sa 180	900	1800
180.1 sa 200	1000	2000

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Infużjoni fid-dar

Għal pazjenti li qed jittolleraw sew l-infużjonijiet tagħhom u m'għandhomx passat mediku ta' IARs moderati jew severi jista' jiġi kkunsidrat li l-infużjoni ta' Nexviadyme tingħata d-dar għal xi ftit xhur. Id-deċiżjoni li pazjent jgħaddi għal infużjoni fid-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u fuq ir-rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jiehu hsieb it-trattament. Mard ieħor li jista' jkun preżenti u l-kapaċità tal-pazjent li jzomm mal-htigijiet ta' infużjoni d-dar għandhom jittiehdu f'kunsiderazzjoni meta wiehed jevalwa l-eligibilità tal-pazjent li jirċievi l-infużjoni d-dar. Għandhom jiġu kkunsidrati l-kriterji li ġejjin:

- Il-pazjent m'għandux ikollu xi kondizzjoni oħra fl-istess hin li fl-opinjoni tat-tabib tista' taffettwa l-kapaċità tal-pazjent li jittollera l-infużjoni.
- Il-pazjent huwa kkunsidrat medikament stabbli. Għandha ssir evalwazzjoni bir-reqqa qabel ma tinbeda l-infużjoni d-dar.
- Il-pazjent irid ikun irċieva infużjonijiet ta' Nexviadyme taht is-superviżjoni ta' tabib speċjalizzat fl-immaniġġar ta' pazjenti Pompe għal xi ftit xhur li jistgħu jkunu fi sptar jew

f'ambjent ieħor xieraq ta' kura bħala *outpatient*. Dokumentazzjoni ta' sekwenza ta' infużjonijiet ittollerati sew b'ebda IARs, jew IARs hfief li kienu kkontrollati b'medikazzjoni mogħtija minn qabel, hija rekwiżit li jrid ikun disponibbli qabel ma tinbeda l-infużjoni d-dar.

- Il-pazjent irid ikun lest u kapaċi li jimxi mal-proċeduri t'infużjoni fid-dar.
- L-infrastruttura, ir-riżorsi u l-proċeduri għall-infużjoni d-dar inkluż it-taħriġ iridu jkunu stabbiliti u disponibbli għall-professjonist fil-kura tas-saħħa. Il-professjonist fil-kura tas-saħħa għandu jkun disponibbli f'kull hin waqt l-infużjoni fid-dar u għal hin speċifikat wara l-infużjoni, skont it-tolleranza tal-pazjent qabel ma nbdiet l-infużjoni d-dar.

Jekk il-pazjent ikollu reazzjonijiet avversi waqt l-infużjoni d-dar, il-proċess tal-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u għandu jinbeda trattament mediku xieraq. Infużjonijiet sussegwenti jista' jkollhom bżonn isehħu fi sptar jew f'ambjent xieraq ta' kura bħala *outpatient* sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi ma jkunux preżenti iżjed. Id-doża u r-rata tal-infużjoni m'għandhomx jinbidlu mingħajr ma jkun ikkonsultat l-ispeċjalista responsabbli.