

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexviadyme 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 100 mg avalglucosidase alfa.

Na reconstitutie bevat elke flacon een totaal extraheerbaar volume van 10,0 ml bij een concentratie van 10 mg avalglucosidase alfa* per ml.

*Avalglucosidase alfa is een humaan zure α -glucosidase geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) met behulp van DNA-recombinatietechniek, die vervolgens geconjugeerd wordt met ongeveer 7 hexamannose-structuren (elk met twee terminale mannose-6-fosfaat (M6P)-delen) aan geoxideerde siaalzuurrestiduen op het molecuul, waardoor de bis-M6P-niveaus toenemen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Wit tot lichtgeel gelyofiliseerd poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe (tekort aan zure α -glucosidase).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Nexviadyme dient onder toezicht te staan van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe of andere erfelijke metabole of neuromusculaire ziekten.

Dosering

Om allergische reacties te voorkomen of te verminderen kunnen patiënten vooraf worden behandeld met antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden.

De aanbevolen dosis avalglucosidase alfa is 20 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken toegediend.

Dosisaanpassing voor patiënten met infantiel-verworven ziekte van Pompe (Infantile-Onset Pompe Disease, IOPD)

Bij IOPD-patiënten (patiënten met infantiel-verworven ziekte van Pompe) die een gebrek aan verbetering of onvoldoende respons van de hart-, ademhalings- en/of motorische functie ervaren terwijl ze 20 mg/kg krijgen, moet een dosisverhoging tot 40 mg/kg eenmaal per twee weken worden overwogen, voor zover er geen veiligheidsproblemen zijn (bijv. ernstige overgevoeligheid, anafylactische reacties of risico op overvulling).

Bij patiënten die avalglucosidase alfa bij 40 mg/kg elke twee weken niet kunnen verdragen (bijv. ernstige overgevoeligheid, anafylactische reacties of risico op overvulling) kan men overwegen de dosis te verlagen naar 20 mg/kg elke twee weken (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten > 65 jaar.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van avalglucosidase alfa bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld en er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht verminderde nierfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van avalglucosidase alfa bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie zijn niet vastgesteld en er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (patiënten van 6 maanden en jonger)

De veiligheid en werkzaamheid van avalglucosidase alfa bij kinderen van 6 maanden en jonger zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten van 6 maanden en jonger.

Wijze van toediening

Nexviadyme-flacons zijn enkel voor eenmalig gebruik en het geneesmiddel moet worden toegediend als een intraveneus infuus.

Het infuus moet geleidelijk worden toegediend, aangepast aan de respons en het comfort van de patiënt.

Het wordt aanbevolen de infusie te beginnen met een initiële snelheid van 1 mg/kg/uur en geleidelijk elke 30 minuten te verhogen als er geen tekenen zijn van infusiegerelateerde reacties (IAR's), in overeenstemming met tabel 1. Voordat de infusiesnelheid wordt verhoogd, moeten bij elke stap de vitale functies worden afgenomen.

Tabel 1 – Schema infusiesnelheid

Aanbevolen dosis		Infusiesnelheid (mg/kg/uur)					Geschatte duur (u)
		stap 1	stap 2	stap 3	stap 4	stap 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	N.v.t.	4 tot 5
40 mg/kg	4-stapsproces	1	3	5	7	N.v.t.	7
	5-stapsproces ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Voor patiënten met een aanbevolen dosis van 20 mg/kg en een lichaamsgewicht van 1,25-5 kg kan een maximale infusiesnelheid van 4,8 mg/kg/uur worden toegepast.

^b Voor IOPD-patiënten die geen verbetering ervaren, wordt een dosisverhoging tot 40 mg/kg om de andere week aanbevolen. Voor een lichaamsgewicht van 1,25-5 kg kan een maximale infusiesnelheid van 9,6 mg/kg/uur worden toegepast.

In geval van anafylaxie of ernstige overgevoeligheidsreactie of ernstige IAR's, dient u de toediening van Nexviadyme onmiddellijk stop te zetten en een passende medische behandeling te starten. In het geval van lichte tot matige overgevoeligheidsreacties of IAR's kan de infusiesnelheid worden vertraagd of tijdelijk gestopt en/of kan een passende medische behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4).

Ondanks het tijdelijk stoppen van de infusie kunnen symptomen aanhouden. Daarom moet de behandelend arts ten minste 30 minuten wachten tot de symptomen van de reacties verdwijnen voordat wordt besloten om de infusie voor de rest van de dag te stoppen. Als de symptomen afnemen, kan de infusiesnelheid worden hervat gedurende 30 minuten met de helft, of minder, van de snelheid waarbij de reacties optraden, gevolgd door een verhoging van de infusiesnelheid met 50% gedurende 15 tot 30 minuten. Als de symptomen niet terugkeren, moet de infusiesnelheid worden verhoogd tot de snelheid waarbij de reacties optraden en kan worden overwogen de snelheid stapsgewijs te verhogen totdat de maximale snelheid is bereikt.

Thuisinfusie

Infusie van Nexviadyme thuis kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen en die geen voorgeschiedenis hebben van matige of ernstige IAR's gedurende enkele maanden. De beslissing om een patiënt te laten overstappen naar thuisinfusie moet worden genomen na beoordeling en op aanbeveling van de behandelend arts. Bij het beoordelen van de geschiktheid van de patiënt voor het krijgen van thuisinfusie moet men rekening houden met onderliggende comorbiditeiten en het vermogen van de patiënt om zich aan de vereisten voor thuisinfusie te houden. De volgende criteria moeten worden overwogen:

- De patiënt mag geen aanhoudende gelijktijdige aandoening hebben die, naar het oordeel van de arts, van invloed kan zijn op het vermogen van de patiënt om de infusie te verdragen.
- De patiënt wordt medisch stabiel geacht. Er moet een uitgebreide evaluatie worden uitgevoerd voordat de thuisinfusie wordt gestart.
- De patiënt moet gedurende enkele maanden Nexviadyme-infusies hebben gekregen onder toezicht van een arts met expertise in de behandeling van Pompe-patiënten, mogelijk in een ziekenhuis of andere geschikte setting voor poliklinische patiënten. Documentatie van een patroon van goed verdragen infusies zonder IAR's, of lichte IAR's die onder controle zijn met premedicatie, is een voorwaarde voor de start van thuisinfusie.
- De patiënt moet bereid en in staat zijn de procedures voor thuisinfusie na te leven.
- De infrastructuur, middelen en procedures voor thuisinfusie, waaronder training, moeten worden vastgelegd en beschikbaar zijn voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet te allen tijde beschikbaar zijn tijdens de thuisinfusie en een bepaalde tijd na de infusie bij de patiënt thuis blijven, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voorafgaand aan thuisinfusie.

Als de patiënt bijwerkingen ervaart tijdens de thuisinfusie, moet het infusieproces onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende medische behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4). Daaropvolgende infusies moeten mogelijk in een ziekenhuis plaatsvinden of in een toepasselijke setting voor poliklinische patiënten tot er geen dergelijke bijwerking meer voorkomt. De dosis en infusiesnelheid mogen niet worden gewijzigd zonder overleg met de verantwoordelijke arts.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen wanneer herbehandeling niet succesvol was (zie rubriek 4.4 en 4.8)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie)

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij met Nexviadyme behandelde patiënten (zie rubriek 4.8).

Passende medische ondersteuningsmaatregelen, waaronder cardiopulmonale reanimatieapparatuur, met name voor patiënten met harthypertrofie en patiënten met een aanzienlijk verminderde ademhalingsfunctie, moeten direct beschikbaar zijn wanneer Nexviadyme wordt toegediend.

Als er ernstige overgevoeligheid of anafylaxie optreedt, moet Nexviadyme onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende medische behandeling worden gestart. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van Nexviadyme na anafylaxie of ernstige overgevoeligheidsreactie moeten worden overwogen. Sommige patiënten zijn opnieuw behandeld met langzamere infusiesnelheden bij een lagere dosis dan de aanbevolen dosis. Bij patiënten met ernstige overgevoeligheid kan een desensibilisatieprocedure voor Nexviadyme worden overwogen. Als de beslissing wordt genomen om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen, moet uiterste voorzichtigheid worden betracht, met beschikbaarheid van passende reanimatiemaatregelen. Zodra een patiënt de infusie verdraagt, kan de dosis worden verhoogd om de goedgekeurde dosis te bereiken.

Als lichte of matige overgevoeligheidsreacties optreden, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of tijdelijk worden gestopt.

Infusiegerelateerde reacties (IAR's)

In klinische onderzoeken zijn IAR's gemeld die op elk moment tijdens en/of binnen een paar uur na de infusie met Nexviadyme optraden. Deze traden vaker op bij hogere infusiesnelheden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een acute onderliggende ziekte op het moment van de Nexviadyme-infusie lijken een groter risico te lopen op IAR's. Patiënten met de ziekte van Pompe in een gevorderd stadium kunnen een verminderde hart- en ademhalingsfunctie hebben, waardoor zij een hoger risico lopen op ernstige complicaties van IAR's. Antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden kunnen worden gegeven om IAR's te voorkomen of verminderen. Bij patiënten die een voorbehandeling hebben ontvangen, kunnen IAR's echter nog steeds optreden.

Als er ernstige IAR's optreden, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van Nexviadyme worden overwogen en moet passende medische behandeling worden gestart. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van Nexviadyme na ernstige IAR's moeten worden overwogen. Sommige patiënten zijn opnieuw behandeld met langzamere infusiesnelheden bij een lagere dosis dan de aanbevolen dosis. Zodra een patiënt de infusie verdraagt, kan de dosis worden verhoogd om de goedgekeurde dosis te bereiken. Als lichte of matige IAR's optreden, ongeacht de voorbehandeling, kan het verlagen van de infusiesnelheid of het tijdelijk stoppen van de infusie de symptomen verbeteren (zie rubriek 4.8).

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA) werden gemeld bij zowel niet eerder behandelde (95%) als eerder behandelde patiënten (62%) (zie rubriek 4.8).

IAR's en overgevoeligheidsreacties kunnen optreden onafhankelijk van de ontwikkeling van ADA. De meerderheid van de IAR's en overgevoeligheidsreacties waren licht of matig en werden behandeld met standaard klinische praktijken. In klinische studies had de ontwikkeling van ADA geen invloed op de klinische werkzaamheid (zie rubriek 4.8).

ADA-tests kunnen worden overwogen als patiënten niet op de behandeling reageren. Immunologische tests gedreven door bijwerkingen, waaronder IgG en IgE ADA, kunnen worden overwogen voor patiënten die risico lopen op een allergische reactie of die een eerdere anafylactische reactie hadden op alglucosidase alfa.

Neem contact op met uw plaatselijke vertegenwoordiger van Sanofi of Sanofi EU Medical Services voor informatie over de service *Sanofi Speciality Care Testing*.

Risico op acuut cardiorespiratoir falen

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Nexviadyme aan patiënten die vatbaar zijn voor volumeoverbelasting of patiënten met acute onderliggende ademhalingsziekte of een verminderde hart- en/of ademhalingsfunctie bij wie vochtbeperking is geïndiceerd. Deze patiënten kunnen risico lopen op ernstige exacerbatie van hun hart- of ademhalingsstatus tijdens de infusie. Tijdens de Nexviadyme-infusie moeten geschikte medische ondersteunings- en controlemaatregelen voorhanden zijn. Bij sommige patiënten kunnen langdurige observatietijden nodig zijn op basis van de individuele behoeften van de patiënt.

Hartaritmie en plotseling overlijden tijdens algemene anesthesie voor plaatsing van centraal veneuze katheter

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van algemene anesthesie voor het plaatsen van een centraal veneuze katheter of voor andere chirurgische verrichtingen bij patiënten met IOPD met harthypertrofie.

Hartaritmie, waaronder ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie en bradycardie, met als gevolg hartstilstand of overlijden, of waarvoor hartreanimatie of defibrillatie nodig is, werd in verband gebracht met het gebruik van algemene anesthesie bij IOPD-patiënten met harthypertrofie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien avalglucosidase-alfa een recombinant humaan eiwit is, is het een onwaarschijnlijke kandidaat voor door cytochroom P450 gemedieerde geneesmiddeleninteracties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen beschikbare gegevens over het gebruik van Nexviadyme bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Indirecte foetale effecten bij muizen werden beschouwd als gerelateerd aan een anafylactische respons op avalglucosidase alfa (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Er kunnen geen conclusies getrokken worden over of Nexviadyme al dan niet veilig is voor gebruik tijdens de zwangerschap. Nexviadyme mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's, waaronder die voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van Nexviadyme in moedermelk of de effecten van Nexviadyme op de melkproductie of de zuigeling die borstvoeding krijgt. Er kunnen geen conclusies getrokken worden over of Nexviadyme al dan niet veilig is voor gebruik tijdens

borstvoeding. Nexviadyme mag tijdens borstvoeding alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's, waaronder die voor het kind dat borstvoeding krijgt (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van Nexviadyme op de menselijke vruchtbaarheid. Dieronderzoek bij muizen toonde geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nexviadyme kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat duizeligheid, hypotensie en somnolentie zijn gemeld als IAR's, kan dit de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen op de dag van de infusie beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die met Nexviadyme werden behandeld, waren ademnood en koude rillingen bij 1,4% van de patiënten en bij 0,7% van de patiënten betrof het telkens hoofdpijn, dyspnoe, hypoxie, oedeem van de tong, nausea, pruritus, urticaria, huidverkleuring, ongemak op de borst, pyrexie, verhoogde of verlaagde bloeddruk, lichaamstemperatuursverhoging, hartfrequentieverhoging en zuurstofsaturatieverlaging. Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 60,6% van de patiënten, anafylaxie bij 2,8% en IAR's bij 39,4% van de patiënten. In totaal stopte 4,9% van de patiënten die Nexviadyme kregen in klinische onderzoeken definitief met de behandeling; 2,8% stopte met de behandeling vanwege de volgende voorvallen waarvan werd aangenomen dat ze verband hielden met Nexviadyme: ademnood, ongemak op de borst, duizeligheid, hoesten, nausea, overmatig blozen, oculaire hyperemie, urticaria en erytheem.

De vaakst gemelde geneesmiddelenbijwerkingen (ADR's) ($> 5\%$) waren pruritus (13,4%), nausea (12%), hoofdpijn (10,6%), huiduitslag (10,6%), urticaria (8,5%), koude rillingen (7,7%), vermoeidheid (7,7%) en erytheem (5,6%).

De samengevoegde veiligheidsanalyse van 4 klinische studies (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO en LTS13769/NEO-EXT) omvatte in totaal 142 patiënten (118 volwassen en 24 pediatrie patiënten (1 pediatrie patiënt rechtstreeks opgenomen in de open-label-verlengingsperiode van studie 1)) die met Nexviadyme werden behandeld. Geneesmiddelenbijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met Nexviadyme in de gepoolde analyse van klinische studies, staan vermeld in tabel 2.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse, gepresenteerd per frequentie categorie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Vanwege de kleine patiëntenpopulatie wordt een bijwerking die werd gemeld bij 2 patiënten geclassificeerd als vaak. Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die optreden bij patiënten die met Nexviadyme werden behandeld in een gepoolde analyse van klinische studies (N=142)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Conjunctivitis
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Overgevoeligheid Anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid Tremor Somnolentie Branderig gevoel Paresthesie
Oogaandoeningen	Vaak Vaak Vaak Vaak Soms	Oculaire hyperemie Conjunctivale hyperemie Oculaire pruritus Ooglidoedeem Traanproductie verhoogd
Hartaandoeningen	Vaak Soms	Tachycardie Ventriculaire extrasystoles
Bloedvataandoeningen	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak	Hypertensie Overmatig blozen Hypotensie Cyanose Opvliegers Bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms	Hoest Dyspneu Ademnood Irritatie van de keel Orofaryngeale pijn Tachypneu Larynxoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms	Nausea Diarree Braken Lipzwellig Gezwollen tong Abdominale pijn Abdominale pijn bovenaan Dyspepsie Orale hypo-esthesie Orale paresthesie Dysfagie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms	Pruritus Huiduitslag Urticaria Erytheem Palmaire erytheem Hyperhidrose Erythemateuze huiduitslag Pruritische huiduitslag Huidplaque Angio-oedeem Verkleuring van de huid

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak Vaak Vaak Vaak	Spierspasmen Myalgie Pijn in extremiteiten Flankpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms Soms Soms Soms Soms Soms Soms Soms	Vermoeidheid Koude rillingen Ongemak op de borst Pijn Influenza-achtige ziekte Pijn op de infusieplaats Pyrexie Asthenie Gezichtsoedeem Het koud hebben Het heel warm hebben Futloos gevoel Aangezichtspijn Hyperthermie Extravasatie op de infusieplaats Gewrichtspijn op de infusieplaats Huiduitslag op de infusieplaats Reactie op de infusieplaats Urticaria op de infusieplaats Gelokaliseerd oedeem Perifere zwelling
Onderzoeken	Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms Soms	Bloeddruk verhoogd Zuurstofsaturatie verlaagd Lichaamstemperatuur verhoogd Hartfrequentie verhoogd Abnormaal ademgeruis Complementfactor verhoogd Immuuncomplexspiegel verhoogd

Tabel 2 bevat behandelingsgerelateerde bijwerkingen die biologisch plausibel worden beschouwd als gerelateerd aan avalglucosidase alfa op basis van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van alglucosidase alfa.

In een vergelijkende studie, EFC14028/COMET, werden 100 patiënten met laat verworven ziekte van Pompe (LOPD) van 16 tot 78 jaar die geen eerdere enzymvervangingstherapie hadden ondergaan, behandeld met 20 mg/kg Nexviadyme (n=51) of 20 mg/kg alglucosidase alfa (n=49). Tijdens de dubbelblinde actief-gecontroleerde periode van 49 weken werden ernstige bijwerkingen gemeld bij 2% van de met Nexviadyme behandelde patiënten en 6,1% van de met alglucosidase alfa behandelde patiënten. In totaal stopten 8,2% van de patiënten die in de studie alglucosidase alfa kregen definitief met de behandeling vanwege bijwerkingen; geen van de patiënten in de Nexviadyme-groep stopte permanent met de behandeling. De vaakst gemelde bijwerkingen (> 5%) bij patiënten behandeld met Nexviadyme waren hoofdpijn, nausea, pruritus, urticaria en vermoeidheid.

De 95 patiënten die deelnamen aan de open-label-uitbreidingsperiode van EFC14028/COMET betroffen 51 patiënten die de behandeling met Nexviadyme voortzetten en 44 patiënten die overschakelden van alglucosidase alfa naar Nexviadyme.

Tijdens de open-label-uitbreidingsperiode werden ernstige bijwerkingen gemeld door 3 (5,8%) patiënten die gedurende het hele onderzoek met Nexviadyme werden behandeld en door 3 (6,8%) patiënten die op Nexviadyme overschakelden. De meest gemelde bijwerkingen (>5%) door patiënten die gedurende het hele onderzoek behandeld werden met Nexviadyme waren nausea, koude rillingen, erytheem, pruritus en urticaria. De meest gemelde bijwerkingen (>5%) door patiënten die overschakelden op Nexviadyme waren pruritus, huiduitslag, hoofdpijn, misselijkheid, koude rillingen, vermoeidheid en urticaria.

Er werd geen bijwerking of IAR gemeld door de extra pediatrische patiënt die rechtstreeks werd opgenomen in de open-label-uitbreidingsperiode.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid (waaronder anafylaxie)

In een samengevoegde veiligheidsanalyse ondervonden 86/142 (60,6%) patiënten overgevoeligheidsreacties, waaronder 7/142 (4,9%) patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties meldden en 4/142 (2,8%) patiënten die anafylaxie ervoeren. Sommige van de overgevoeligheidsreacties waren IgE-gemedieerd. Teken en symptomen van anafylaxie waren onder meer oedeem van de tong, hypotensie, hypoxie, ademnood, druk op de borst, gegeneraliseerd oedeem, gegeneraliseerd blozen, het heel warm hebben, hoesten, duizeligheid, dysartrie, beklemmend gevoel in de keel, dysfagie, nausea, roodheid op de handpalmen, gezwollen onderlip, verminderd ademgeruis, roodheid van de voeten, gezwollen tong, jeukende handpalmen en voeten, en zuurstofdesaturatie. Symptomen van ernstige overgevoeligheidsreacties waren oedeem van de tong, respiratoir falen, ademnood, gegeneraliseerd oedeem, erytheem, urticaria en huiduitslag.

Infusiegerelateerde reacties (IAR's)

In een gepoolde veiligheidsanalyse werden IAR's gemeld bij ongeveer 56/142 (39,4%) patiënten die in klinische studies werden behandeld met avalglucosidase alfa. Ernstige IAR's werden gemeld bij 6/142 (4,2%) patiënten, waaronder symptomen van ademnood, hypoxie, ongemak op de borst, gegeneraliseerd oedeem, tongoedeem, dysfagie, misselijkheid, erytheem, urticaria, en verhoogde of verlaagde bloeddruk. IAR's gemeld bij meer dan 1 patiënt waren ademnood, ongemak op de borst, dyspneu, hoest, zuurstofsaturatie verlaagd, keelirritatie, dyspepsie, misselijkheid, braken, diarree, lipzwellen, gezwollen tong, erytheem, palmar erytheem, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritus, urticaria, hyperhidrose, huidplaque, oculaire hyperemie, ooglooedeem, gezichtsedeem, verhoogde of verlaagde bloeddruk, tachycardie, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, branderig gevoel, pijn (inclusief pijn in extremiteiten, abdominale pijn bovenaan, orofaryngeale pijn en flankpijn), slaperigheid, futloosheid, vermoeidheid, pyrexie, influenza-achtige ziekte, koude rillingen, blozen, het heel warm of koud hebben, cyanose en bleekheid. De meerderheid van de IAR's werd beoordeeld als licht tot matig.

In de vergelijkende studie EFC14028/COMET rapporteerden minder LOPD-patiënten in de avalglucosidase alfa-groep ten minste 1 IAR (13/51 [25,5%]) in vergelijking met de alglucosidase alfa-groep (16/49 [32,7%]). Ernstige IAR's werden niet gemeld bij patiënten in de avalglucosidase alfa-groep en gemeld bij 2 patiënten in de alglucosidase alfa-groep (duizeligheid, gezichtsvermogen afgenomen, hypotensie, dyspnoe, koud zweet en koude rillingen). De vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende IAR's (> 2 patiënten) in de avalglucosidase alfa-groep waren pruritus (7,8%) en urticaria (5,9%) en in de alglucosidase alfa-groep nausea (8,2%), pruritus (8,2%) en overmatig blozen (6,1%). De meerderheid van de IAR's die werden gemeld bij 7 (13,7%) patiënten waren van lichte ernst in de avalglucosidase alfa-groep en 10 (20,4%) patiënten in de alglucosidase alfa-groep.

Tijdens de open-label-uitbreidingsperiode werden IAR's gemeld bij 12 (23,5%) patiënten die gedurende het hele onderzoek behandeld bleven worden met Nexviadyme; IAR's gemeld bij meer dan 1 patiënt waren nausea, koude rillingen, erytheem, pruritus, pyrexie, urticaria, huiduitslag en oculaire hyperemie. IAR's werden gemeld bij 22 (50%) patiënten die overschakelden op Nexviadyme; IAR's gemeld bij meer dan 1 patiënt waren pruritus, hoofdpijn, huiduitslag, nausea, koude rillingen, vermoeidheid, urticaria, ademnood, het koud hebben, ongemak op de borst, erytheem, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, huidplaque, branderig gevoel, lipzwellen en gezwollen tong. Het aantal IAR's in beide groepen nam in de loop van de tijd af.

Immunogeniciteit

De incidentie van ADA-respons op avalglucosidase alfa bij met Nexviadyme behandelde patiënten met de ziekte van Pompe is weergegeven in tabel 3. De mediane tijd tot seroconversie was 8,3 weken.

Bij niet eerder behandelde volwassen patiënten werd het optreden van IAR's waargenomen bij zowel ADA-positieve als ADA-negatieve patiënten. Een toename in de incidentie van IAR's en

overgevoeligheid werden waargenomen bij hogere IgG ADA-titers. Bij niet eerder behandelde patiënten werd een tendens voor verhogingen van de incidentie van IAR's waargenomen bij toenemende ADA-titers, met de hoogste incidentie van IAR's (69,2%) gemeld in het hoge ADA-piektiterbereik ≥ 12.800 , vergeleken met een incidentie van 33,3% bij patiënten met intermediaire ADA-titer 1.600-6.400, een incidentie van 14,3% bij patiënten met lage ADA-titer 100-800 en een incidentie van 33,3% bij degenen die negatief waren voor ADA. Bij enzymvervangende therapie (ERT)-ervaren volwassen patiënten lag het optreden van IAR's en overgevoeligheid hoger bij patiënten die tijdens de behandeling optredende ADA ontwikkelden, in vergelijking met patiënten die ADA-negatief waren. Eén (1) niet eerder behandelde patiënt en één 2 eerder behandelde patiënten ontwikkelden anafylaxie. De voorvallen van IAR's waren vergelijkbaar bij pediatrische patiënten met ADA-positieve of -negatieve status. Eén eerder behandelde pediatrische patiënt ontwikkelde anafylaxie (zie rubriek 4.4).

In de klinische studie EFC14028/COMET ontwikkelden 81 van de 96 (84,4%) patiënten een tijdens de behandeling optredende ADA. De meerderheid van de patiënten ontwikkelde ADA-titers in het lage tot intermediaire bereik, waarbij 7 patiënten hoge aanhoudende antilichaamtiter (High Sustained Antibody Titers, HSAT) meldden bij gebruik van Nexviadyme. Uit beoordeling van kruisreactiviteit van ADA in week 49 bleek dat patiënten antilichamen genereren die kruisreactief zijn tegen alglucosidase alfa en bij 3 (5,9%) patiënten werden specifieke antilichamen voor Nexviadyme gedetecteerd. Variabele invloed op de farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheidsmaten werden waargenomen bij patiënten met een hoge titer, maar bij de meeste patiënten was er geen klinisch significant effect van ADA op de werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Tabel 3 - Tijdens de behandeling optredende ADA-incidentie bij LOPD- en IOPD-patiëntenpopulatie

	Nexviadyme			
	Niet eerder behandelde Avalglucosidase alfa ADA ^a	Eerder behandelde patiënten ^b		
		Avalglucosidase alfa ADA		
	Volwassenen	Volwassenen	Pediatrisch	Pediatrisch
	20 mg/kg om de 2 weken	20 mg/kg om de 2 weken	20 mg/kg om de 2 weken	40 mg/kg om de 2 weken
	(N=62)	(N=58)	(N=6)	(N=16)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ADA bij baseline	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Tijdens de behandeling optredende ADA	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutraliserend antilichaam				

Beide NAb-types	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Remmingsenzym-activiteit, alleen	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Remming van enzymopname, alleen	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Omvat twee pediatrie patiënten

^b Eerder behandelde patiënten ontvingen een behandeling met alglucosidase alfa alvorens of gedurende de klinische studie, met een bereik van 0,9 – 9,9 jaar voor volwassen patiënten en 0,6 – 11,8 jaar voor pediatrie patiënten

^c Niet bepaald

Pediatrie patiënten

Bijwerkingen gemeld uit klinische studies bij pediatrie patiënten (19 pediatrie patiënten met IOPD tussen 1-12 jaar oud [gemiddelde leeftijd van 6,8] en twee pediatrie patiënten (9 en 16 jaar oud) met LOPD) waren vergelijkbaar met die gemeld bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overmatige infusiesnelheid met Nexviadyme kan leiden tot opvliegers. In een klinische studie kregen pediatrie patiënten doses tot 40 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per 2 weken en er werden geen specifieke tekenen en symptomen geïdentificeerd na de hogere doses. Zie rubriek 4.4 en 4.8 voor de behandeling van bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling - enzymen, ATC-code: A16AB22.

Werkingsmechanisme

Avalglucosidase alfa is een recombinant humaan zure α -glucosidase (rhGAA) dat een exogene bron van GAA biedt. Avalglucosidase alfa is een modificatie van alglucosidase alfa waarbij ongeveer 7 hexamannose-structuren met elk 2 terminale mannose-6-fosfaat (bis-M6P)-delen geconjugeerd worden aan geoxideerde siaalzuurrestiduen op alglucosidase alfa. Avalglucosidase alfa heeft een 15-voudige toename van mannose-6-fosfaat (M6P)-delen in vergelijking met alglucosidase alfa. Het is aangetoond dat binding aan M6P op het celoppervlak plaatsvindt via koolhydraatgroepen op de GAA-molecule, waarna het wordt geïnternaliseerd en getransporteerd naar lysosomen, alwaar het proteolytische splijting ondergaat die leidt tot verhoogde enzymatische activiteit om glycogeen af te breken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies bij patiënten met LOPD

Studie 1, EFC14028/COMET, was een multinationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van Nexviadyme en alglucosidase alfa bij 100 behandelingsnaïeve LOPD-patiënten van 16 tot 78 jaar oud bij de start van de behandeling. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 op basis van geforceerde vitale longcapaciteit (*Forced Vital Capacity*, FVC) bij de baseline, geslacht, leeftijd en land om gedurende 12 maanden (49 weken) eenmaal per twee weken 20 mg/kg Nexviadyme of alglucosidase alfa te krijgen.

Studie 1 omvatte een open-label-uitbreidingsbehandelingsperiode waarbij alle patiënten in de alglucosidase alfa groep overschakelden op Nexviadyme en de behandeling voortzetten tot ten minste week 145. In totaal namen 95 patiënten deel aan de open-labelperiode (51 uit de Nexviadyme groep en 44 uit de alglucosidase alfa groep). Een extra pediatrische patiënt werd rechtstreeks opgenomen voor de uitbreidingsperiode van de behandeling met Nexviadyme.

Het primaire eindpunt van studie 1 was de verandering in voorspeld % FVC in rechtopstaande houding vanaf de baseline tot 12 maanden (week 49). In week 49 was de “least-square” (LS) gemiddelde verandering (SE) in FVC percentage voorspeld voor patiënten behandeld met Nexviadyme en alglucosidase alfa respectievelijk 2,89% (0,88) en 0,46% (0,93). Het klinisch significante LS gemiddelde verschil van 2,43% (95%-BI: -0,13; 4,99) tussen de van Nexviadyme en alglucosidase alfa in voorspelde percentages FVC overtrof de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van -1,1 en bereikte statistische non-inferioriteit ($p=0,0074$). De studie toonde geen statistische significantie aan voor superioriteit ($p=0,0626$) en het testen van de secundaire eindpunten werd uitgevoerd zonder aanpassing van multiplicititeit.

De resultaten voor het primaire eindpunt worden beschreven in tabel 4.

Voor patiënten die na week 49 overschakelden van alglucosidase alfa naar Nexviadyme, was de LS gemiddelde verandering in voorspeld % FVC van week 49 tot week 145 0,81 (1,08) (95%-BI: -1,32, 2,95). Een stabilisatie in voorspeld % FVC werd gehandhaafd na de overstap naar Nexviadyme in de alglucosidase alfa groep met vergelijkbare waarden als de Nexviadyme-groep in week 145. Patiënten die in de Nexviadyme-groep bleven, behielden een verbetering in voorspeld % FVC ten opzichte van de baseline.

Tabel 4 – LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline tot week 49 in voorspeld % FVC in rechtopstaande houding

		Nexviadyme (n = 51)	Alglucosidase Alfa (n = 49)
Geforceerde vitale longcapaciteit voorspeld % in rechtopstaande houding			
Baseline vóór behandeling	Gemiddelde (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Week 13	LS gemiddelde (SE) verandering vanaf baseline	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Week 25	LS gemiddelde (SE) verandering vanaf baseline	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Week 37	LS gemiddelde (SE) verandering vanaf baseline	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Week 49	Gemiddelde (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Geschatte verandering vanaf baseline tot week 49 (MMRM)	LS gemiddelde (SE) verandering vanaf baseline	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Geschat verschil tussen groepen in verandering vanaf baseline tot week 49 (MMRM)	LS gemiddelde (95%-BI)	2,43 ^a (-0,13; 4,99)	
	p-waarde ^b	0,0074	
	p-waarde ^c	0,0626	

MMRM: gemengd model herhaalde meting (*mixed model repeated measure*).

^a Op basis van het MMRM-model omvat het model baseline voorspeld % FVC (als continu), geslacht, leeftijd (in jaren bij baseline), behandelingsgroep, bezoek, interactietermijn tussen behandelingsgroep en bezoek als vaste effecten.

^b Non-inferioriteitsmarge van -1,1%

^c Superioriteit niet bereikt

Het belangrijkste secundaire eindpunt van studie 1 was verandering in totale gelopen afstand in 6 minuten (6-minuten wandeltest, 6MWT) vanaf de baseline tot 12 maanden (week 49). In week 49 was de LS gemiddelde verandering vanaf baseline (SE) in 6MWT voor patiënten behandeld met Nexviadyme en alglucosidase alfa respectievelijk 32,21 m (9,93) en 2,19 m (10,40). Het LS gemiddelde verschil van 30,01 m (95%-BI: 1,33; 58,69) toonde numerieke verbetering met Nexviadyme in vergelijking met alglucosidase alfa. De resultaten voor de 6MWT worden beschreven in tabel 5.

Voor patiënten die na week 49 overschakelden van behandeling met alglucosidase alfa naar behandeling met Nexviadyme, was de LS gemiddelde verandering in 6MWT (gelopen afstand in

meters) van week 49 tot week 145 -2,3 m (10,6), 95%-BI: -23,2, 18,7. In week 145 werd een stabilisatie in 6MWT waargenomen na de overschakeling van de alglucosidase alfa-groep naar Nexviadyme. De deelnemers in de Nexviadyme-groep behielden de verbetering ten opzichte van de baseline.

Aanvullende secundaire eindpunten van de studie waren maximale inspiratoire druk (*Maximum Inspiratory Pressure*, MIP), maximale expiratoire druk (*Maximum Expiratory Pressure*, MEP), samenvattende score voor draagbare dynamometrie (*Hand-held Dynamometry*, HHD), totale score voor korte motorische functietest (*Quick Motor Function Test*, QMFT) en SF-12 (gezondheidsgerelateerde vragenlijst over kwaliteit van leven, zowel fysieke als mentale deelscores). De resultaten voor deze eindpunten worden beschreven in tabel 5.

Bij behandelingsnaïeve LOPD-patiënten van 16 tot 78 jaar die startten met Nexviadyme 20 mg/kg om de week, was het gemiddelde percentage (SD) verandering in urinaire hexose tetrasacchariden ten opzichte van de baseline in week 49 -53,90% (24,03), wat in week 145 gehandhaafd bleef op -53,35% (72,73) bij patiënten die de behandeling met Nexviadyme continueerden. Bij patiënten die startten met alglucosidase alfa 20 mg/kg om de week, was de gemiddelde procentuele (SD) verandering in hexose tetrasacchariden in de urine van de baseline tot week 49 -10,8% (32,33), en daalde verder tot -48,04% (41,97) in week 145 na overschakeling van alglucosidase alfa naar Nexviadyme.

Tabel 5 – LS gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 49 voor aanvullende secundaire eindpunten

Eindpunt	Nexviadyme LS gemiddelde verandering (SE)	Alglucosidase alfa LS gemiddelde verandering (SE)	LS gemiddeld verschil (95%-BI)
6 minuten wandeltest (6MWT) afstand (meters) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Maximale inspiratiedruk (MIP) (% voorspeld) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Maximale expiratoire druk (% voorspeld) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Samenvattende scores voor draagbare dynamometrie (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Korte motorische functietest (QMFT) totale score	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Gezondheidsgerelateerde vragenlijst over kwaliteit van leven (SF-12)	PCS ^d -score: 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)
	MCS ^e -score: 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)

^a Het MMRM-model voor 6MWT-afstand houdt rekening met baseline voorspeld % FVC en baseline 6MWT (afstand gelopen in meters), leeftijd (in jaren, bij de baseline), geslacht, behandelingsgroep, bezoek en behandeling-per-bezoek-interactie als vaste effecten.

^b LS gemiddelde (SE) verandering vanaf de baseline in week 13, 25 en 37 was respectievelijk 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) en 28,43 (9,06) in de avalglucosidase alfa-groep en respectievelijk 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) en 15,49 (9,48) in de alglucosidase alfa-groep.

^c Post-hoc gevoeligheidsanalyse met uitzondering van 4 patiënten (2 in elke behandelingsgroep) met suprafysiologische MIP- en MEP-waarden bij baseline.

^d Samenvatting lichamelijke component (*Physical Component Summary*).

^e Samenvatting geestelijke component (*Mental Component Summary*).

In een open-label, ongecontroleerde studie bij LOPD-patiënten vertoonden de voorspelde % FVC en 6MWT behoud van het effect gedurende de langetermijnbehandeling met avalglucosidase alfa 20 mg/kg om de 2 weken gedurende maximaal 6 jaar.

Klinische studie bij patiënten met IOPD

Studie 2, ACT14132/mini-COMET, was een open-label, multicentrische, multinationale fase 2-cohort in meerdere stadia met herhaalde oplopende doses van Nexviadyme bij pediatrische IOPD-patiënten (1-12 jaar oud) die klinische achteruitgang of suboptimale klinische respons vertoonden tijdens behandeling met alglucosidase alfa. In de studie werden in totaal 22 patiënten ingeschreven; cohort 1 had 6 patiënten die klinische achteruitgang vertoonden en gedurende 25 weken om de 2 weken 20 mg/kg kregen, cohort 2 had 5 patiënten die klinische achteruitgang vertoonden en gedurende 25 weken om de 2 weken 40 mg/kg kregen, en cohort 3 had 11 patiënten die een suboptimale respons vertoonden en die Nexviadyme kregen in een dosis van 40 mg/kg om de 2 weken gedurende 25 weken (5 patiënten) of alglucosidase alfa in hun stabiele dosis van vóór de studie (variërend van 20 mg/kg om de 2 weken en 40 mg/kg wekelijks) gedurende 25 weken (6 patiënten).

De primaire doelstelling van studie 2 was het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van toegediende Nexviadyme. De secundaire doelstelling was het bepalen van de werkzaamheid van Nexviadyme. De gegevens toonden stabilisatie of verbetering aan in werkzaamheidsresultaten van grove-motoriek-classificatie meting-88 (*gross motor function classification measure-88*, GMFM-88), korte motoriektest (QMFT), pediatrische beoordeling van de invaliditeitsinventaris bij Pompe (Pompe-PEDI), Z-score van de linkerventrikelmassa (*left ventricular mass*, LVM), metingen van de ooglidpositie bij patiënten die eerder achteruitgang vertoonden of onvoldoende onder controle waren met alglucosidase alfa. Het behandelingseffect was meer uitgesproken met 40 mg/kg om de 2 weken vergeleken met de 20 mg/kg om de 2 weken. Twee van de zes patiënten behandeld met Nexviadyme 20 mg/kg om de 2 weken (cohort 1) vertoonden verdere klinische daling en kregen een dosisverhoging van 20 naar 40 mg/kg om de 2 weken in respectievelijk week 55 en week 61. Alle patiënten die om de 2 weken 40 mg/kg kregen, behielden deze dosis voor de duur van de studie zonder verdere klinische achteruitgang.

Bij pediatrische IOPD-patiënten (< 18 jaar oud) die om de 2 weken met 40 mg/kg Nexviadyme werden behandeld en bij hen die ofwel klinische achteruitgang (cohort 2) ofwel suboptimale klinische respons (cohort 3) vertoonden tijdens behandeling met alglucosidase alfa, was het gemiddelde percentage (SD) verandering in urinaire hexose tetrasacchariden ten opzichte van de baseline respectievelijk -40,97% (16,72) en -37,48% (17,16) na 6 maanden. Bij patiënten die eerder achteruitgang vertoonden en om de 2 weken 20 mg/kg Nexviadyme kregen, was de gemiddelde (SD) procentuele verandering 0,34% (42,09).

De langetermijneffecten van de behandeling met Nexviadyme werden beoordeeld bij 10 patiënten in week 49, 8 patiënten in week 73 en 3 patiënten in week 97. Bij patiënten met IOPD die eerder achteruitgang vertoonden met alglucosidase alfa, werd de werkzaamheid op specifieke parameters van achteruitgang, waaronder motorische functie, linkerhartmassa en ooglidpositiemetingen, tot 2 jaar aangehouden.

Pediatrische patiënten

Negentien pediatrische patiënten van 1 tot 12 jaar met IOPD die eerder met alglucosidase alfa werden behandeld, zijn behandeld met Nexviadyme (zie rubriek 4.2 en 4.8) en twee pediatrische patiënten van 9 en 16 jaar met LOPD werden behandeld met Nexviadyme.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Nexviadyme in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Pompe (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Register voor ziekte van Pompe

Medische of professionele zorgverleners worden aangemoedigd om patiënten te registreren die gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Pompe op www.registrynxt.com. De patiëntgegevens worden anoniem verzameld in dit register. De doelstellingen van het “Pompe-register” zijn het verbeteren van het inzicht in de ziekte van Pompe en het monitoren van patiënten en hun respons op enzymvervangingstherapie in de loop van de tijd, met als uiteindelijk doel het verbeteren van de klinische resultaten voor deze patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe (LOPD)

De farmacokinetiek van avalglucosidase alfa werd beoordeeld in een populatieanalyse van 75 LOPD-patiënten van 16 tot 78 jaar die om de 2 weken 5 tot 20 mg/kg avalglucosidase alfa kregen.

Patiënten met infantiel-verworven ziekte van Pompe (IOPD)

De farmacokinetiek van avalglucosidase alfa werd gekarakteriseerd bij 16 patiënten van 1 tot 12 jaar die werden behandeld met avalglucosidase alfa, waarvan 6 patiënten die werden behandeld met 20 mg/kg en 10 patiënten die werden behandeld met 40 mg/kg doses om de 2 weken. Alle patiënten hadden ervaring met de behandeling.

Absorptie

Bij LOPD-patiënten met een 4 uur durende i.v. infusie van 20 mg/kg om de 2 weken waren de gemiddelde C_{max} en gemiddelde AUC_{2W} respectievelijk 273 µg/ml (24%) en 1220 µg u/ml (29%).

Bij IOPD-patiënten met een 4 uur durende i.v. infusie van 20 mg/kg om de 2 weken en een 7 uur durende i.v. infusie voor 40 mg/kg om de 2 weken varieerde de gemiddelde C_{max} van 175 tot 189 µg/ml voor de 20 mg/kg dosis en 205 tot 403 µg/ml voor de 40 mg/kg dosis. De gemiddelde AUC_{2W} varieerde van 805 tot 923 µg u/ml voor de dosis van 20 mg/kg en van 1720 tot 2630 µg u/ml voor de dosis van 40 mg/kg.

Distributie

Bij LOPD-patiënten was het op basis van een farmacokinetisch model voor typische populatie voorspelde distributievolume van avalglucosidase alfa in het centrale compartiment 3,4 liter.

Bij IOPD-patiënten die werden behandeld met avalglucosidase alfa 20 mg/kg en 40 mg/kg om de 2 weken, varieerde het gemiddelde distributievolume bij steady state van 3,5 tot 5,4 l.

Eliminatie

Bij LOPD-patiënten was de op basis van een farmacokinetisch model voor typische populatie voorspelde lineaire klaring 0,87 l/u. Na 20 mg/kg om de 2 weken was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma 1,55 uur.

Bij IOPD-patiënten die werden behandeld met avalglucosidase alfa 20 mg/kg en 40 mg/kg om de 2 weken, varieerde de gemiddelde plasmaklaring van 0,53 tot 0,70 l/u en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma van 0,60 tot 1,19 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan avalglucosidase alfa nam dosisproportioneel toe tussen 5 en 20 mg/kg bij LOPD-patiënten en tussen 20 en 40 mg/kg bij IOPD-patiënten. Er werd geen accumulatie waargenomen bij dosering om de 2 weken.

Immunogeniciteit

In studie 1, EFC14028/COMET, ontwikkelde 95,2% (59 van 62 patiënten) die Nexviadyme kregen, een tijdens de behandeling optredende ADA. Gezien de variabiliteit in ADA-respons werd geen duidelijke trend waargenomen van ADA-piektiter en impact op de farmacokinetiek bij patiënten in week 49.

Speciale populaties

Farmacokinetische populatieanalyses bij LOPD-patiënten toonden aan dat lichaamsgewicht, leeftijd en geslacht geen belangrijke invloed hadden op de farmacokinetiek van avalglucosidase alfa.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van avalglucosidase alfa is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er werd geen formele studie gevoerd naar het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van avalglucosidase alfa. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van 75 LOPD-patiënten die 20 mg/kg ontvingen, waaronder 6 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid: 60 tot 89 ml/min bij de baseline), werd geen relevant effect van een nierfunctiestoornis op de blootstelling aan avalglucosidase alfa waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waaronder farmacologische veiligheidseindpunten.

Avalglucosidase alfa veroorzaakte geen bijwerkingen in een gecombineerd mannelijk en vrouwelijk vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen tot 50 mg/kg i.v. om de 2 dagen (9,4 maal de menselijke steady-state AUC aan de aanbevolen dosis van 20 mg/kg elke twee weken voor patiënten met LOPD) (zie rubriek 4.6).

In een embryo-foetaal toxiciteitsonderzoek bij muizen, veroorzaakte de toediening van avalglucosidase alfa bij de hoogste dosis van 50 mg/kg/dag (17 maal de menselijke steady-state AUC aan de aanbevolen dosis van 20 mg/kg elke twee weken voor patiënten met LOPD) verhoogd postimplantatieverlies en een gemiddeld aantal late resorpties. Er werden geen effecten waargenomen bij 20 mg/kg/dag (4,8 maal de menselijke steady-state AUC aan de aanbevolen dosis van 20 mg/kg elke twee weken voor patiënten met LOPD). Avalglucosidase alfa passeert de placenta niet bij muizen, wat suggereert dat de embryo-foetale effecten bij 50 mg/kg/dag gerelateerd waren aan maternale toxiciteit vanuit de immunologische respons. Er werden geen misvormingen of ontwikkelingsvariaties waargenomen.

Er werden geen bijwerkingen waargenomen in een embryo-foetaal toxiciteitsonderzoek bij konijnen die avalglucosidase alfa toegediend kregen tot 100 mg/kg/dag i.v. (91 maal de menselijke steady-state AUC aan de aanbevolen dosis van 20 mg/kg elke twee weken voor patiënten met LOPD).

Er waren geen bijwerkingen in een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij muizen na toediening van avalglucosidase alfa om de 2 dagen. Het NOAEL voor voortplanting in de

moederdieren en voor levensvatbaarheid en groei in de nakomelingen was 50 mg/kg om de 2 dagen i.v.

Bij juveniele muizen werd avalglucosidase alfa over het algemeen goed verdragen na toediening gedurende 9 weken in doses tot 100 mg/kg om de 2 weken i.v. (~2 tot 5 maal de menselijke steady-state AUC aan de aanbevolen dosis van 40 mg/kg elke twee weken voor patiënten met IOPD). Echter is de hoogste dosis die is getest bij juveniele dieren onvoldoende voor het uitsluiten van een potentieel risico voor IOPD-patiënten aan 40 mg/kg op basis van blootstellingsmarge.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloride-monohydraat
Glycine
Mannitol
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons: 4 jaar

Gereconstitueerd geneesmiddel

Na reconstitutie is chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk voor verdunning wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik voorafgaand aan verdunning de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C - 8°C.

Verdund geneesmiddel

Na verdunning is chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond tussen 0,5 mg/ml en 4 mg/ml gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C, gevolgd door 9 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C) om infusie mogelijk te maken. Gebruik aseptische technieken.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C - 8°C, gevolgd door 9 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C) om infusie mogelijk te maken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C)

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een flacon (type I-glas) met een stop (elastomeer rubber), verzegeling (aluminium) en een flip-offdop.

Elke verpakking bevat 1, 5, 10 of 25 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie

Een aseptische techniek moet worden toegepast tijdens de reconstitutie.

1. Het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd moet worden bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 20 mg/kg of 40 mg/kg.
 $\text{Gewicht van de patiënt (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{dosis van de patiënt (in mg)}$. Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 100 mg/flacon = aantal flacons om te reconstitueren. Als het aantal flacons een fractie bevat, moet dit worden afgerond naar het volgende gehele getal.
Voorbeeld: $\text{Gewicht patiënt (16 kg)} \times \text{dosis (20 mg/kg)} = \text{patiëntdosis (320 mg)}$. $320 \text{ mg} \text{ gedeeld door } 100 \text{ mg/flacon} = 3,2 \text{ flacons}$; dus moeten 4 flacons worden gereconstitueerd.
Voorbeeld: $\text{Gewicht patiënt (16 kg)} \times \text{dosis (40 mg/kg)} = \text{patiëntdosis (640 mg)}$. $640 \text{ mg} \text{ gedeeld door } 100 \text{ mg/flacon} = 6,4 \text{ flacons}$; dus moeten 7 flacons worden gereconstitueerd.
2. Het vereiste aantal flacons dat nodig is voor de infusie moet uit de koelkast worden gehaald en ongeveer 30 minuten opzijgelegd om ze op kamertemperatuur te laten komen.
3. Elke flacon moet worden gereconstitueerd door langzaam 10,0 ml water voor injecties in elke flacon te injecteren. Elke flacon geeft 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Het water voor injectie mag niet met kracht op het poeder worden gespoten en schuimvorming moet worden vermeden. Voeg het water voor injectie langzaam druppelsgewijs via de binnenkant van de flacon toe en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder. Elke flacon moet voorzichtig worden gekanteld en gerold en mag niet worden omgekeerd, rondgedraaid of geschud.
4. De gereconstitueerde flacons moeten onmiddellijk visueel worden geïnspecteerd en gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Als er bij onmiddellijke inspectie deeltjes worden waargenomen of als de oplossing verkleurd is, mag het gereconstitueerde geneesmiddel niet worden gebruikt. Laat het mengsel volledig oplossen.

Verdunning

5. De gereconstitueerde oplossing moet worden verdund in 5% glucose in water tot een eindconcentratie van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Zie tabel 6 voor het aanbevolen totale infusievolume op basis van het gewicht van de patiënt.
6. Het volume gereconstitueerde oplossing moet langzaam worden opgetrokken uit elke flacon (berekend op basis van het gewicht van de patiënt).
7. De gereconstitueerde oplossing moet langzaam en rechtstreeks worden toegevoegd aan de 5%-glucoseoplossing. Schuimvorming of schudden van de infuuszak moet worden vermeden. Het inbrengen van lucht in de infuuszak moet worden vermeden.
8. Om de oplossing in de infuuszak te mengen, moet de infuuszak voorzichtig worden omgekeerd of gemasseerd. De infuuszak mag niet worden geschud.
9. Om te voorkomen dat deeltjes die onbedoeld zijn ontstaan tijdens de bereiding van de i.v.-dosis worden toegediend, wordt aanbevolen om een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding te gebruiken om Nexviadyme toe te dienen. Nadat de infusie is voltooid, moet de intraveneuze lijn worden gespoeld met 5% glucose in water.
10. Nexviadyme mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Tabel 6 - Geprojecteerde intraveneuze infusievolumes voor toediening van Nexviadyme op basis van het gewicht van de patiënt bij doseringen van 20 en 40 mg/kg

Gewichtsbereik patiënt (kg)	Totaal infusievolume voor 20 mg/kg (ml)	Totaal infusievolume voor 40 mg/kg (ml)
1,25 tot 5	50	50
5,1 tot 10	50	100
10,1 tot 20	100	200
20,1 tot 30	150	300
30,1 tot 35	200	400
35,1 tot 50	250	500
50,1 tot 60	300	600
60,1 tot 100	500	1000
100,1 tot 120	600	1200
120,1 tot 140	700	1400
140,1 tot 160	800	1600
160,1 tot 180	900	1800
180,1 tot 200	1000	2000

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, België

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

In elke lidstaat, voorafgaand aan de lancering van Nexviadyme, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en het formaat van het voorlichtingsprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma. Het voorlichtingsprogramma is gericht op het vergroten van de bekendheid van de dienst immunosurveillance en het ondersteunen van een juiste en veilige toediening van het product in de thuissituatie.

De vergunninghouder zal verzekeren dat in elke lidstaat waar Nexviadyme op de markt wordt gebracht de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg waarvan wordt verwacht dat zij Nexviadyme voorschrijven, verstrekken en toedienen, worden voorzien van de volgende educatieve materialen, ter verspreiding binnen professionele instituten:

- De handleiding betreffende dienstverlening op het gebied van immunobewaking voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- De handleiding voor thuisinfusie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg betreffende dienstverlening op het gebied van immunobewaking zal de volgende kernelementen bevatten:

- Testaanbevelingen
 - Het afnemen van baseline serummonsters voorafgaand aan de eerste infusie wordt sterk aangemoedigd.
 - De titers van immunoglobuline G (IgG)-antilichamen moeten regelmatig worden gecontroleerd en testen op IgG-antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) moeten worden overwogen als patiënten niet op de therapie reageren.
 - Behandelde patiënten kunnen worden getest op remmende antilichamen als ze een afname van het klinische voordeel ervaren ondanks voortgezette behandeling met Nexviadyme.
 - Immunologische testen naar aanleiding van bijwerkingen, waaronder IgG- en Immunoglobuline E- (IgE-) ADA, moeten worden overwogen bij patiënten met een risico op een allergische reactie of een eerdere anafylactische reactie op Myozyme (alglucosidase alfa).
 - Bij patiënten die matige/ernstige of terugkerende infusiegerelateerde reacties (IAR's) ervaren die wijzen op overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties, moeten ook immunologische testen naar aanleiding van bijwerkingen worden overwogen.
- Praktische zaken betreffende de dienstverlening aangaande de testen en contactgegevens
 - Beschrijving van de dienstverlening op het gebied van testen: beschikbare testen, indicatie voor testen, staaltype, testfrequentie, afnametijd
 - Testprocedure: grafiek met samenvatting van de voornaamste stappen voor een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gespecialiseerde dienstverlening op aangaande de testen wil aanvragen

De handleiding voor thuisinfusie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, welke zal dienen als trainingsdocument voor de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de thuisinfusie zullen uitvoeren, zal de volgende kernelementen bevatten:

- Vereisten en organiseren van thuisinfusie, waaronder benodigde apparatuur, voorbehandeling en noodbehandelingen
- Details betreffende de voorbereiding en toediening van Nexviadyme, waaronder alle stappen van de bereiding, reconstitutie, verdunning en toediening
- Medische evaluatie van de patiënt voorafgaand aan de thuisinfusie
- Informatie over tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties en aanbevolen stappen voor het behandelen van geneesmiddelenbijwerkingen als symptomen optreden.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nexviadyme 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
avalglucosidase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 100 mg avalglucosidase alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine
Histidinehydrochloride-monohydraat
Glycine
Mannitol
Polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon
5 flacons
10 flacons
25 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na verdunning gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1579/001 1 flacon
EU/1/21/1579/002 5 flacons
EU/1/21/1579/003 10 flacons
EU/1/21/1579/004 25 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nexviadyme 100 mg poeder voor concentraat
avalglucosidase alfa
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Sanofi B.V.-NL

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Nexviadyme 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie avalglucosidase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nexviadyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nexviadyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Nexviadyme?

Nexviadyme bevat een enzym genaamd avalglucosidase alfa – dit is een kopie van het natuurlijke enzym met de naam zure alfaglucosidase (GAA) dat ontbreekt bij mensen met de ziekte van Pompe.

Waarvoor wordt Nexviadyme gebruikt?

Nexviadyme wordt gebruikt voor de behandeling van mensen van alle leeftijden met de ziekte van Pompe.

Mensen met de ziekte van Pompe hebben een lage concentratie van het enzym met de naam zure alfaglucosidase (GAA). Dit enzym helpt het lichaam de hoeveelheid glycogeen (een soort koolhydraat) onder controle te houden. Glycogeen geeft het lichaam energie, maar bij de ziekte van Pompe stapelen de glycogeenniveaus op in verschillende spieren en beschadigen deze. Het geneesmiddel vervangt het missende enzym zodat het lichaam de opstapeling van glycogeen kan verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als u levensbedreigende allergische reacties (overgevoelighedsreacties) heeft gehad op avalglucosidase alfa of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel (vermeld in rubriek 6) en als deze reacties opnieuw optraden na het stoppen en opnieuw opstarten van het geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Nexviadyme gebruikt.

Neem direct contact op met uw arts als behandeling met Nexviadyme leidt tot:

- Allergische reacties waaronder anafylaxie (een ernstige allergische reactie) – zie hieronder in de rubriek “Mogelijke bijwerkingen” voor de symptomen
- Infusiegerelateerde reactie terwijl u het middel krijgt of een aantal uren daarna – zie hieronder in de rubriek “Mogelijke bijwerkingen” voor de symptomen

Vertel het uw arts ook als u zwelling ervaart van uw benen of uitgebreide zwelling van uw lichaam. Uw arts zal beslissen of uw infusie met Nexviadyme moet worden gestopt en de arts zal de juiste medische behandeling starten. Uw arts beslist ook of u kunt doorgaan met het gebruik van avalglucosidase alfa.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nexviadyme nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Er is geen informatie over het gebruik van Nexviadyme bij zwangere vrouwen. U mag Nexviadyme niet gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het specifiek aanbeveelt. U en uw arts moeten beslissen of u Nexviadyme kunt gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nexviadyme kan een gering effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat duizeligheid, lage bloeddruk en slaperigheid kunnen optreden als infusiegerelateerde reacties, kan dit de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen op de dag van de infusie beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nexviadyme wordt aan u gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte van Pompe.

Mogelijk krijgt u andere geneesmiddelen voordat u Nexviadyme ontvangt om sommige van de bijwerkingen te verminderen. Zulke geneesmiddelen zijn onder andere een antihistamine, een steroïde en een koortswerend middel (zoals paracetamol).

De dosis Nexviadyme, is gebaseerd op uw gewicht en u krijgt deze eenmaal per twee weken.

- De aanbevolen dosering van Nexviadyme is 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Thuisinfusie

Uw arts kan overwegen om de infusie met Nexviadyme thuis te laten plaatsvinden als dit veilig is en het voor u gemakkelijker maakt. Als u bijwerkingen krijgt tijdens een infusie met Nexviadyme, kan uw thuisverpleegkundige stoppen met de infusie en de juiste medische behandeling starten.

Instructies voor correct gebruik

Nexviadyme wordt toegediend via een druppelinfusie in een ader (intraveneuze infusie). Het wordt geleverd aan de zorgverlener als een poeder om te mengen met steriel water en verder te verdunnen met glucose voordat het als infuus wordt toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Overmatige infusiesnelheid van Nexviadyme kan leiden tot opvliegers.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een infusie heeft gemist, neem dan contact op met uw arts. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Neem contact op met uw arts als u wilt stoppen met de behandeling met Nexviadyme. De symptomen van uw ziekte kunnen erger worden als u stopt met de behandeling.

4. Mogelijke bijwerkingen

Bijwerkingen traden voornamelijk op terwijl patiënten het infuus met Nexviadyme toegediend kregen of kort daarna. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een infusiegerelateerde reactie of een allergische reactie krijgt. Uw arts zal u mogelijk voorafgaand aan de infusie geneesmiddelen geven om deze reacties te voorkomen.

Infusiegerelateerde reacties

De meeste infusiegerelateerde reacties waren licht of matig. Symptomen van infusiegerelateerde reacties zijn onder andere ongemak op de borst, verhoogde bloeddruk, verhoogde hartslag, koude rillingen, hoest, diarree, vermoeidheid, hoofdpijn, griepachtige ziekte, misselijkheid, braken, rood oog, pijn in de armen en benen, roodheid van de huid, jeukende huid, uitslag en netelroos.

Allergische reacties

Allergische reacties kunnen symptomen omvatten zoals ademhalingsmoeilijkheden, druk op de borst, blozen, hoesten, duizeligheid, misselijkheid, roodheid op de handpalmen en voeten, jeukende handpalmen en voeten gezwollen onderlip en tong, laag zuurstofgehalte in het bloed en uitslag.

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Overgevoeligheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Jeukende huid
- Huiduitslag

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Anafylaxie (ernstige allergische reactie)
- Duizeligheid
- Slaperigheid
- Tremor (schudden)
- Brandend gevoel
- Rode ogen
- Jeukende ogen
- Opgezwollen oogleden
- Snelle hartslag
- Blozen
- Verhoogde bloeddruk
- Lage bloeddruk
- Blauw worden van huid en lippen
- Opvliegers
- Bleke huid
- Hoest
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Geïrriteerde keel
- Pijn in mond en keel

- Diarree
- Braken
- Lipzwellen
- Gezwollen tong
- Buikpijn in maagstreek
- Pijn in bovenbuik
- Verstopping
- Galbulten
- Roodheid van de handen
- Roodheid van de huid
- Rode huiduitslag
- Overmatig zweten
- Jeukende huiduitslag
- Huidplaque
- Spierspasmen
- Spierpijn
- Pijn in arm of been
- Pijn in zij
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Koorts
- Ongemak op de borst
- Pijn
- Griepachtige ziekte
- Pijn op de infusieplaats
- Laag zuurstofgehalte in bloed
- Zwakte
- Opgezwollen gezicht
- Koud of warm gevoel

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- Ontsteking van de ogen
- Doof gevoel of tintelingen
- Waterige ogen Extra hartslagen
- Snelle ademhaling
- Zwellen van de keel
- Ongevoeligheid in mond, tong of lip
- Tintelend gevoel in mond, tong of lip
- Moeite met slikken
- Zwellen van de huid
- Huidverkleuring
- Aangezichtspijn
- Verhoogde lichaamstemperatuur
- Lekkage in het weefsel op de infusieplaats
- Gewrichtspijn op infusieplaats
- Uitslag op de infusieplaats
- Reactie op de infusieplaats
- Jeuk op infusieplaats
- Gelokaliseerd oedeem
- Zwellen in de armen en benen
- Abnormaal ademgeruis (piepende ademhaling)
- Positieve bloedtest voor ontsteking
- Verminderd gevoel van aanraking, pijn en temperatuur
- Oraal ongemak (met inbegrip van gevoel van brandende lip)

De gemelde bijwerkingen bij kinderen en jongeren waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacons:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Gereconstitueerde oplossing:

Na reconstitutie wordt onmiddellijk gebruik voor verdunning aanbevolen. De gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C.

Verdunde oplossing:

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. De verdunde oplossing kan 24 uur worden bewaard bij 2°C tot 8°C, gevolgd door 9 uur bij kamertemperatuur (tot 25°C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is avalglucosidase alfa. Eén flacon bevat 100 mg avalglucosidase alfa. Na reconstitutie bevat de oplossing 10 mg avalglucosidase alfa per ml en na verdunning varieert de concentratie van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml.

De andere stoffen in dit middel zijn

- Histidine
- Histidinehydrochloride-monohydraat
- Glycine
- Mannitol
- Polysorbaat 80

Hoe ziet Nexviadyme eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Avalglucosidase alfa is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een flacon (100 mg/flacon). Elke verpakking bevat 1, 5, 10 of 25 flacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Het poeder is wit tot lichtgeel. Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Reconstitutie

Gebruik een aseptische techniek tijdens de reconstitutie.

1. Bepaal het aantal flacons dat gereconstitueerd moet worden op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosering van 20 mg/kg of 40 mg/kg.
Gewicht van de patiënt (kg) x dosis (mg/kg) = dosis van de patiënt (in mg). Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 100 mg/flacon = aantal flacons om te reconstitueren. Als het aantal flacons een fractie bevat, rondt u af naar het volgende hele getal.
Voorbeeld: Gewicht patiënt (16 kg) x dosis (20 mg/kg) = patiëntdosis (320 mg). 320 mg gedeeld door 100 mg/flacon = 3,2 flacons; daarom moeten 4 flacons worden gereconstitueerd.
Voorbeeld: Gewicht patiënt (16 kg) x dosis (40 mg/kg) = patiëntdosis (640 mg). 640 mg gedeeld door 100 mg/flacon = 6,4 flacons; daarom moeten 7 flacons worden gereconstitueerd.
2. Haal het vereiste aantal flacons dat nodig is voor het infuus uit de koelkast en leg deze ongeveer 30 minuten opzij om ze op kamertemperatuur te laten komen.
3. Reconstitueer elke flacon door langzaam 10,0 ml water voor injecties in elke flacon te injecteren. Elke flacon geeft 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Het water voor injectie mag niet krachtig op het poeder worden gespoten en schuimvorming moet worden vermeden. Voeg het water voor injectie druppelsgewijs via de binnenkant van de flacon toe en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder. Kantel en rol elke flacon voorzichtig. Niet omkeren, ronddraaien of schudden.
4. Voer onmiddellijk een visuele inspectie uit op de gereconstitueerde flacons en controleer op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als er na onmiddellijke inspectie deeltjes worden waargenomen of als de oplossing verkleurd is. Laat de oplossing oplossen.

Verdunning

1. De gereconstitueerde oplossing moet worden verdund in 5% glucose in water tot een eindconcentratie van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Zie tabel 1 voor het aanbevolen totale infusievolume op basis van het gewicht van de patiënt.
2. Trek langzaam het volume gereconstitueerde oplossing uit elke flacon op (berekend op basis van het gewicht van de patiënt).
3. Voeg de gereconstitueerde oplossing langzaam en rechtstreeks toe aan de 5%-glucoseoplossing. Vermijd schuimvorming of schudden van de infuuszak. Zorg dat er geen lucht in de infuuszak komt.
4. Keer de infuuszak voorzichtig om of masseer hem om te mengen. Niet schudden.
5. Om te voorkomen dat deeltjes die onbedoeld zijn ontstaan tijdens de bereiding van de i.v. dosis worden toegediend, wordt aanbevolen om een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding te gebruiken om Nexviadyme toe te dienen. Nadat de infusie is voltooid, spoelt u de intraveneuze lijn met glucose 5% in water.

6. Dien Nexviadyme niet toe met andere geneesmiddelen in dezelfde intraveneuze lijn.

Tabel 1: Verwachte intraveneuze infusievolumes voor toediening van Nexviadyme op basis van het gewicht van de patiënt bij doseringen van 20 mg/kg en 40 mg/kg

Gewichtsbereik patiënt (kg)	Totaal infusievolume (ml) voor 20 mg/kg	Totaal infusievolume (ml) voor 40 mg/kg
1,25 tot 5	50	50
5,1 tot 10	50	100
10,1 tot 20	100	200
20,1 tot 30	150	300
30,1 tot 35	200	400
35,1 tot 50	250	500
50,1 tot 60	300	600
60,1 tot 100	500	1000
100,1 tot 120	600	1200
120,1 tot 140	700	1400
140,1 tot 160	800	1600
160,1 tot 180	900	1800
180,1 tot 200	1000	2000

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Thuisinfusie

Thuisinfusie van Nexviadyme kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen en geen voorgeschiedenis hebben van matige of ernstige IAR's gedurende enkele maanden. De beslissing om een patiënt te laten overstappen op thuisinfusie moet worden genomen na beoordeling en op aanbeveling van de behandelend arts. Bij het beoordelen of de patiënt in aanmerking komt voor thuisinfusie moet men rekening houden met onderliggende comorbiditeiten en het vermogen van de patiënt om zich aan de vereisten voor thuisinfusie te houden. De volgende criteria moeten worden overwogen:

- De patiënt mag geen aanhoudende gelijktijdige aandoening hebben die, naar het oordeel van de arts, van invloed kan zijn op het vermogen van de patiënt om de infusie te verdragen.
- De patiënt wordt medisch stabiel geacht. Er moet een uitgebreide evaluatie worden uitgevoerd voordat de thuisinfusie wordt gestart.
- De patiënt moet gedurende enkele maanden Nexviadyme-infusies hebben gekregen onder toezicht van een arts met expertise in de behandeling van Pompe-patiënten, mogelijk in een ziekenhuis of in een andere geschikte setting van poliklinische zorg. Documentatie van een patroon van goed verdragen infusies zonder IAR's, of lichte IAR's die onder controle zijn met premedicatie, is een voorwaarde voor het starten van thuisinfusie.
- De patiënt moet bereid en in staat zijn om de procedures voor thuisinfusie na te leven.
- De infrastructuur, middelen en procedures voor thuisinfusie, waaronder training, moeten worden vastgelegd en beschikbaar zijn voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet te allen tijde beschikbaar zijn tijdens de thuisinfusie en tot een bepaalde tijd na de infusie bij de patiënt thuis te blijven, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voordat de thuisinfusie wordt gestart.

Als de patiënt bijwerkingen ervaart tijdens de thuisinfusie, moet het infusieproces onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende medische behandeling worden gestart. Daaropvolgende infusies moeten eventueel in een ziekenhuis plaatsvinden of in een geschikte setting van poliklinische zorg tot er geen dergelijke bijwerking meer voorkomt. De dosis en infusiesnelheid mogen niet worden gewijzigd zonder overleg met de verantwoordelijke arts.