

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nexviadyme 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg avalglukosidase alfa.

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass et uttrekkbart volum på totalt 10,0 ml med en konsentrasjon på 10 mg avalglukosidase alfa* per ml.

*Avalglukosidase alfa er en human syre- α -glukosidase som er produsert i kinesisk hamster-ovarieceller (CHO) med rekombinant DNA-teknologi, som deretter er konjugert med ca. 7 hekso-mannose-strukturer (som hver inneholder to terminale mannose-6-fosfat (M6P)-molekyler) til oksiderte sialinsyrerester på molekylet, som dermed øker bis-M6P-nivåer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til svakt gult, frysetørket pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Nexviadyme (avalglukosidase alfa) er indisert til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Nexviadyme skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Pompes sykdom eller andre arvelige metabolske eller nevromuskulære sykdommer.

Dosering

Pasienter kan premedisineres med antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider for å forhindre eller redusere allergiske reaksjoner.

Anbefalt dose av avalglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt administrert én gang annenhver uke.

Doseringsendringer for pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD)

Hos IOPD-pasienter som ikke blir bedre eller som viser utilstrekkelig respons på hjerte-, respirasjons- og/eller motorisk funksjon mens de får 20 mg/kg, bør en doseøkning til 40 mg/kg annenhver uke vurderes ved fravær av sikkerhetsproblematikk (f.eks. alvorlig overfølsomhet, anafylaktiske reaksjoner eller risiko for væskeoverbelastning).

Hos pasienter som ikke tolererer 40 mg/kg avalglukosidase alfa annenhver uke (f.eks. alvorlig overfølsomhet, anafylaktiske reaksjoner eller risiko for væskeoverbelastning), bør man vurdere å redusere dosen til 20 mg/kg annenhver uke (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter > 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av avalglukosidase alfa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt evaluert og ingen spesifikke doseregimer kan anbefales for disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt av avalglukosidase alfa hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt evaluert og ingen spesifikke doseregimer kan anbefales for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon (pasienter 6 måneder og yngre)

Sikkerhet og effekt av avalglukosidase alfa hos barn på 6 måneder og yngre har ikke blitt fastslått. Det er ingen tilgjengelige data fra pasienter på 6 måneder og yngre.

Administrasjonsmåte

Hetteglassene med Nexviadyme er kun for engangsbruk og legemidlet skal administreres som en intravenøs infusjon.

Infusjonen skal administreres trinnvis basert på pasientens respons og komfort.

Det anbefales en innledende infusjonshastighet på 1 mg/kg/time som gradvis kan økes hvert 30. minutt dersom det ikke er tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), i henhold til tabell 1. Vitale tegn skal måles ved hvert steg, før infusjonshastigheten økes.

Tabell 1 - Plan for infusjonshastighet

Anbefalt dose		Infusjonshastighet (mg/kg/time)					Cirka varighet (time)
		trinn 1	trinn 2	trinn 3	trinn 4	trinn 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 til 5
40 mg/kg	4-steps prosess	1	3	5	7	NA	7
	5-steps prosess ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a For pasienter med anbefalt dose på 20 mg/kg og kroppsvekt 1,25 - 5 kg, kan maksimal infusjonshastighet på 4,8 mg/kg/time anvendes.

^b For IOPD-pasienter som ikke blir bedre, anbefales doseøkning til 40 mg/kg annenhver uke. For en kroppsvekt på 1,25 - 5 kg, kan maksimal infusjonshastighet på 9,6 mg/kg/time anvendes.

Ved anafylaksi eller alvorlig overfølsomhetsreaksjon, eller alvorlige IRR skal administrering av Nexviadyme stoppes umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Ved milde til moderate overfølsomhetsreaksjoner eller IRR skal infusjonshastigheten senkes eller midlertidig stoppes, og/eller hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes (se pkt. 4.4).

Symptomer kan vedvare til tross for at infusjonen er midlertidig stoppet. Av den grunn skal behandlende lege vente minst 30 minutter på at symptomene på reaksjonene skal forsvinne før det besluttet at infusjonen skal stoppes resten av dagen. Dersom symptomene avtar kan infusjon gjenopptas i 30 minutter ved halv hastighet av den hastigheten hvor reaksjonene oppstod, eller lavere, etterfulgt av en økning i infusjonshastigheten på 50 % i 15 til 30 minutter. Hvis symptomene ikke gjenoppstår kan infusjonshastigheten økes til den hastigheten hvor reaksjonene oppstod og det kan vurderes å øke hastigheten trinnvis til maksimal hastighet er oppnådd.

Hjemmeinfusjon

Hjemmeinfusjon av Nexviadyme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt, og som tidligere ikke har hatt noen moderate eller alvorlige IRR i noen måneder. Beslutningen om å la pasienten gå over til hjemmeinfusjon skal tas etter evaluering og etter anbefaling av behandlende lege. Underliggende komorbiditeter og pasientens evne til å overholde kravene for hjemmeinfusjon skal tas i betraktning når det evalueres om pasienten er egnet til å få hjemmeinfusjon. Følgende kriterier skal tas i betraktning:

- Pasienten skal ikke ha noen pågående samtidige sykdommer som etter legens vurdering kan påvirke pasientens evne til å tolerere infusjonen.
- Pasienten anses å være medisinsk stabil. En omfattende evaluering skal utføres før oppstart av hjemmeinfusjon.
- Pasienten skal ha fått infusjoner med Nexviadyme under oppsyn av en lege med ekspertise i håndtering av Pompe-pasienter i noen måneder i et sykehus eller i en annen setting egnet for poliklinisk behandling. Dokumentasjon på et forløp på godt tolererte infusjoner uten IRR, eller milde IRR som har vært kontrollert med premedisinering, er en forutsetning for oppstart av hjemmeinfusjon.
- Pasienten må være villig og kunne overholde prosedyrene for hjemmeinfusjon.
- Infrastruktur, ressurser og prosedyrer, inkludert opplæring, for hjemmeinfusjon skal opprettes og være tilgjengelig for helsepersonell. Helsepersonell skal være tilgjengelig under infusjonens varighet, og i en spesifisert tid etter infusjonen, avhengig av pasientens toleranse før oppstart av hjemmeinfusjon.

Dersom pasienten får bivirkninger under hjemmeinfusjonen skal infusjonsprosessen stoppes umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes (se pkt. 4.4). Det kan være behov for at påfølgende infusjoner må foregå på et sykehus eller i en setting egnet for poliklinisk behandling frem til slike bivirkninger opphører. Dose og infusjonshastighet skal ikke endres uten å konsultere ansvarlig lege.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, når reintroduksjon var mislykket. (se pkt. 4.4. og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi)

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert hos pasienter behandlet med Nexviadyme (se pkt. 4.8).

Hensiktsmessige medisinske støttetiltak, inkludert kardiopulmonalt gjenopplivningsutstyr for særlig pasienter med hjertehypertrofi og pasienter med betydelig kompromittert respirasjonsfunksjon, skal være lett tilgjengelig når Nexviadyme administreres.

Dersom alvorlig overfølsomhet eller anafylaksi oppstår skal Nexviadyme seponeres umiddelbart, og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Nytte og risiko ved readministrering av Nexviadyme etter anafylaksi eller alvorlige overfølsomhetsreaksjon skal vurderes. Enkelte pasienter har fått en reintroduksjon ved lavere infusjonshastigheter med en lavere dose enn den anbefalte dosen.

Hos pasienter med alvorlig overfølsomhet kan desensibiliseringsprosedyre for Nexviadyme vurderes. Dersom det besluttes at legemidlet skal readministreres, skal det utvises stor forsiktighet, med hensiktsmessige gjenopplivingstiltak tilgjengelig. Når pasienten tolererer infusjonen kan dosen økes for å oppnå den godkjente dosen.

Dersom milde eller moderate overfølsomhetsreaksjoner oppstår, kan infusjonshastigheten senkes eller midlertidig stoppes.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I kliniske studier ble IRR rapportert å oppstå når som helst i løpet av Nexviadyme-infusjonen, og/eller innen få timer etter, og var mer sannsynlig ved høyere infusjonshastigheter (se pkt. 4.8).

Pasienter med en akutt underliggende sykdom på tidspunktet for Nexviadyme-infusjon har tilsynelatende en større risiko for IRR. Pasienter med fremskreden Pompes sykdom kan ha kompromittert hjerte- og respirasjonsfunksjon som kan predisponere dem for en høyere risiko for alvorlige komplikasjoner av IRR. Antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider kan gis for å hindre eller redusere IRR. IRR kan imidlertid fortsatt oppstå hos pasienter som har fått premedisinering.

Hvis alvorlige IRR oppstår skal umiddelbar seponering av administrasjon av Nexviadyme vurderes og hensiktsmessig medisinsk behandling skal igangsettes. Nytte og risiko ved readministrering av Nexviadyme etter alvorlige IRR skal vurderes. Enkelte pasienter har blitt reintrodusert ved lavere infusjonshastigheter med en lavere dose enn den anbefalte dosen. Når pasienten tolererer infusjonen kan dosen økes for å oppnå den godkjente dosen. Dersom milde eller moderate IRR oppstår til tross for premedisinering kan en reduksjon av infusjonshastigheten eller midlertidig avbrudd i infusjonen lindre symptomene (se pkt. 4.8).

Immunogenitet

Behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet ble rapportert hos både behandlingsnaive (95 %) og behandlingserfarne pasienter (62 %) (se pkt. 4.8).

IRR og overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå uavhengig av utviklingen av antistoffer mot legemidlet. De fleste IRR og overfølsomhetsreaksjoner var milde eller moderate og ble håndtert ved standard klinisk praksis. Utviklingen av antistoffer mot legemidlet hadde ingen påvirkning på klinisk effekt i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Testing for antistoffer mot legemidlet kan vurderes hvis pasienten ikke responderer på behandlingen. Immunologisk testing grunnet bivirkninger, inkludert for IgG- og IgA-antistoffer mot legemidlet, kan vurderes for pasienter med risiko for allergiske reaksjoner eller tidligere anafylaktisk reaksjon mot alglukosidase alfa.

Kontakt din lokale representant for Sanofi eller Sanofi EU Medical Services for informasjon om Sanofi Speciality Care testtjenester.

Risiko for akutt kardiorespiratorisk svikt

Forsiktighet skal utvises ved administrering av Nexviadyme til pasienter som er utsatte for væskeoverbelastning, eller pasienter med akutt underliggende respiratorisk sykdom eller kompromittert hjerte- og/eller respirasjonsfunksjon hvor væskerestriksjon er indisert. Disse pasientene kan risikere alvorlig forverring av hjerte- eller respirasjonsstatus under infusjon. Hensiktsmessig medisinsk støtte og overvåkningstiltak skal være lett tilgjengelig under infusjon med Nexviadyme, og enkelte pasienter kan ha behov for forlenget observasjonstid, som skal baseres på pasientens individuelle behov.

Hjertearytmi og plutselig død under generell anestesi for plassering av sentralvenøst kateter

Forsiktighet skal utvises ved generell anestesi for plassering av sentralvenøst kateter eller for andre kirurgiske inngrep hos IOPD-pasienter med hjertehypertrofi.

Hjertearytmi, inkludert ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi og bradykardi, som resulterer i hjerrestans eller død, eller som krever hjerteredning eller defibrillering, er assosiert med bruken av generell anestesi hos IOPD-pasienter med hjertehypertrofi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Fordi det er et rekombinant humant protein, er avalglukosidase alfa en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-medierte legemiddel-legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Nexviadyme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Indirekte føtale effekter hos mus ble antatt å være relatert til anafylaktisk respons på avalglukosidase alfa (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Det kan ikke trekkes noen konklusjoner om hvorvidt Nexviadyme er sikker å bruke under graviditet.

Nexviadyme skal kun brukes under graviditet hvis potensielle fordeler for moren veier opp for potensiell risiko, inkludert risikoen for fosteret.

Amming

Det er ingen tilgjengelige data på tilstedeværelsen av Nexviadyme i human morsmelk, eller effektene av Nexviadyme på melkeproduksjonen eller spedbarn som ammes. Det kan ikke trekkes noen konklusjoner om hvorvidt Nexviadyme er sikker å bruke under amming.

Nexviadyme skal kun brukes under amming hvis potensielle fordeler for moren veier opp for potensiell risiko, inkludert risikoen for spedbarnet som ammes (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på effektene av Nexviadyme på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med mus viste ingen nedsatt fertilitet hos hanndyr eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nexviadyme kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ettersom svimmelhet, hypotensjon og somnolens har blitt rapportert som IRR, kan dette påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner på infusjonsdagen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hos pasienter behandlet med Nexviadyme ble følgende alvorlige bivirkninger rapportert; respiratorisk distress og frysninger hos 1,4 % av pasientene, mens hver av bivirkningene hodepine, dyspné, hypoksi, tungeødem, kvalme, kløe, urtikaria, hudmisfarging, brystubehag, feber, økt blodtrykk, økt eller redusert kroppstemperatur, økt hjerterytme og redusert oksygenmetning ble rapportert hos 0,7 % av pasientene. Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 60,6 %, anafylaksi hos 2,8 % og IRR hos 39,4 % av pasientene. Totalt 4,9 % av pasientene som fikk Nexviadyme i kliniske studier seponerte behandlingen permanent. Av disse seponerte 2,8 % av pasientene behandlingen på grunn av hendelser

ansett å være knyttet til Nexviadyme som respiratorisk distress, brystubehag, svimmelhet, hoste, kvalme, rødme, okulær hyperemi, urtikaria og erytem.

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($> 5\%$) var kløe (13,4 %), kvalme (12 %), hodepine (10,6 %), utslett (10,6 %), urtikaria (8,5 %), frysninger (7,7 %), fatigue (7,7 %) og erytem (5,6 %).

De samlede sikkerhetsanalysene fra 4 kliniske studier (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO og LTS13769/NEO-EXT) inkluderte totalt 142 pasienter (118 voksne og 24 pediatriske pasienter (1 pediatrisk pasient ble inkludert direkte i den åpne forlengelsesperioden for Studie 1)) behandlet med Nexviadyme. Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Nexviadyme i de samlede analysene av kliniske studier er listet opp i tabell 2.

Bivirkningstabell

Bivirkninger i henhold til organklasser, presentert etter frekvenskategoriene: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

På grunn av den lille pasientpopulasjonen klassifiseres en bivirkning rapportert hos 2 pasienter som vanlig. Bivirkningene presenteres i synkende alvorlighetsgrad innen hver frekvensgruppering.

Tabell 2 - Bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med Nexviadyme i en samlet analyse av kliniske studier (N = 142)

Organklasser	Frekvens	Foretrukket betegnelse
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Konjunktivitt
Immunsykdommer	Svært vanlige Vanlige	Overfølsomhet Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Svimmelhet Tremor Somnolens Sveie Parestesi
Øyesykdommer	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Okulær hyperemi Konjunktival hyperemi Kløe i øyet Øyelokksødem Økt lakrimasjon
Hjertesykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Takykardi Ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Hypertensjon Flushing Hypotensjon Cyanose Høfebrukt Pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Hoste Dyspné Respiratorisk distress Halsirritasjon Smerter i orofarynx Takypné Laryngealt ødem
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Kvalme Diaré Oppkast Hevelse i leppene Hevelse i tungen Abdominalsmerter Øvre abdominalsmerter Dyspepsi Oral hypoestesi Oral parestesi Dysfagi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Kløe Utslett Urtikaria Erytem Palmarerytem Hyperhidrose Erytematøst utslett Kløende utslett Hudplakk Angioødem Misfarging av hud

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige	Muskelkramper Myalgi Smerter i ekstremitet Flankesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Fatigue Frysninger Brystubehag Smerter Influensalignende sykdom Smerte på infusjonsstedet Feber Asteni Ansiktsødem Kuldefølelse Varmefølelse Treghet Ansiktssmerte Hypertermi Ekstravasasjon på infusjonsstedet Leddsmerter ved infusjonsstedet Utslett på infusjonsstedet Reaksjon på infusjonsstedet Urtikaria på infusjonsstedet Lokalisert ødem Perifer hevelse
Undersøkelser	Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Økt blodtrykk Redusert oksygenmetning Økt kroppstemperatur Økt hjerterytme Unormal pustelyd Økt komplementfaktor Økt immunkompleksnivå

Tabell 2 inkluderer behandlingsrelaterte bivirkninger som er ansett å være biologisk sannsynlig knyttet til avalglukosidase alfa basert på preparatomtalen for alglukosidase alfa.

I en sammenligningsstudie, EFC14028/COMET, ble 100 LOPD (sent debuterende Pompes sykdom, late onset Pompe disease)-pasienter i alderen 16 til 78 år, som var naive for enzymerstatningsterapi, behandlet med 20 mg/kg Nexviadyme (n = 51) eller 20 mg/kg alglukosidase alfa (n = 49). I løpet av den dobbeltblindede perioden med aktiv kontroll på 49 uker, ble alvorlige bivirkninger rapportert hos 2 % av pasientene behandlet med Nexviadyme og hos 6,1 % av de som ble behandlet med alglukosidase alfa. Totalt 8,2 % av pasientene som fikk alglukosidase alfa i studien seponerte behandlingen permanent grunnet bivirkninger; ingen av pasientene i Nexviadyme-gruppen seponerte behandlingen permanent. De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 %) hos pasienter som ble behandlet med Nexviadyme, var hodepine, kvalme, kløe, urtikaria og fatigue.

De 95 pasientene som ble inkludert i den åpne forlengelsesperioden for EFC14028/COMET besto av 51 pasienter som fortsatte behandlingen med Nexviadyme, og 44 pasienter som byttet fra alglukosidase alfa til Nexviadyme.

I løpet av den åpne forlengelsesperioden, ble alvorlige bivirkninger rapportert hos 3 (5,8 %) pasienter som fortsatte behandlingen med Nexviadyme gjennom hele studien og hos 3 (6,8 %) pasienter som byttet til Nexviadyme. De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 %) hos pasienter som fortsatte behandlingen med Nexviadyme gjennom hele studien var kvalme, frysninger, erytem, kløe og urtikaria. De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 5 %) hos pasienter som byttet til Nexviadyme var kløe, utslett, hodepine, kvalme, frysninger, fatigue og urtikaria.

Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger eller IRR hos den ekstra pediatrike pasienten som ble inkludert direkte inn i den åpne forlengelsesperioden.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi)

I en samlet sikkerhetsanalyse opplevde 86 / 142 (60,6 %) av pasientene overfølsomhetsreaksjoner, inkludert 7 / 142 (4,9 %) pasienter som rapporterte om alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og 4 / 142 (2,8 %) pasienter som opplevde anafylaksi. Noen av overfølsomhetsreaksjonene var IgE-medierte. Tegn og symptomer på anafylaksi inkluderte tungeødem, hypotensjon, hypoksi, respiratorisk distress, trykk over brystet, generalisert ødem, generalisert flushing, varmek følelse, hoste, svimmelhet, dysartri, tilsnøring i halsen, dysfagi, kvalme, rødhet på håndflater, hoven underleppe, reduserte pustelyder, rødhet på føttene, hevelse i tungen, kløe i håndflater og føtter og redusert oksygenmetning. Symptomer på alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkluderte tungeødem, respirasjonssvikt, respiratorisk distress, generalisert ødem, erytem, urtikaria og utslett.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I en samlet sikkerhetsanalyse av pasienter behandlet med avalglukosidase alfa i kliniske studier ble IRR rapportert hos ca. 56 / 142 (39,4 %). Alvorlige IRR ble rapportert hos 6 / 142 (4,2 %) av pasientene, inkludert symptomer som respiratorisk distress, hypoksi, brystubehag, generalisert ødem, tungeødem, dysfagi, kvalme, erytem, urtikaria og økt eller redusert blodtrykk. IRR som ble rapportert hos mer enn 1 pasient inkluderte respiratorisk distress, brystubehag, dyspné, hoste, redusert oksygenmetning, halsirritasjon, dyspepsi, kvalme, oppkast, diaré, hevelse i leppene, hevelse i tungen, erytem, palmarerytem, utslett, erytematøst utslett, kløe, urtikaria, hyperhidrose, hudplakk, okulær hyperemi, øyelokksødem, ansiktsødem, økt eller redusert blodtrykk, takykardi, hodepine, svimmelhet, tremor, svie, smerter (inkludert smerter i ekstremitet, øvre abdominalsmerter, smerter i orofarynx og flanksmerter), somnolens, tretthet, fatigue, feber, influensalignende sykdom, frysninger, flushing, varme- eller kuldefølelse, cyanose og pallor. De fleste IRR ble vurdert å være milde til moderate.

I sammenligningsstudien EFC14028/COMET var det færre LOPD-pasienter i avalglukosidase alfa-gruppen som rapporterte minst 1 IRR (13 / 51 [25,5 %]) sammenlignet med alglukosidase alfa-gruppen (16 / 49 [32,7 %]). Alvorlige IRR ble ikke rapportert hos pasienter i avalglukosidase alfa-gruppen, og ble rapportert hos 2 pasienter i alglukosidase alfa-gruppen (svimmelhet, synssvekkelse, hypotensjon, dyspné, kaldsvette og frysninger). De hyppigst rapporterte behandlingsinduserte IRR (> 2 pasienter) i avalglukosidase alfa-gruppen var kløe (7,8 %) og urtikaria (5,9 %), og i alglukosidase alfa-gruppen kvalme (8,2 %), kløe (8,2 %) og rødming (6,1 %). De fleste IRR som ble rapportert hos 7 pasienter (13,7 %) i avalglukosidase alfa-gruppen og 10 pasienter (20,4 %) i alglukosidase alfa-gruppen var av mild alvorlighetsgrad.

I løpet av den åpne forlengelsesperioden, ble IRR rapportert hos 12 pasienter (23,5 %) som fortsatte behandlingen med Nexviadyme gjennom hele studien, IRR rapportert hos mer enn 1 pasient var kvalme, frysninger, erytem, kløe, feber, urtikaria, utslett og okulær hyperemi. IRR ble rapportert hos 22 pasienter (50 %) som byttet til Nexviadyme, IRR rapportert hos mer enn 1 pasient var kløe, hodepine, utslett, kvalme, frysninger, fatigue, urtikaria, respiratorisk distress, kuldefølelse, brystubehag, erytem, erytematøst utslett, kløende utslett, hudplakk, svie, hevelse i leppene og hevelse i tungen. Antallet IRR i begge gruppene gikk ned over tid.

Immunogenitet

Forekomsten av antistoffrespons mot avalglukosidase alfa hos Nexviadyme-behandlede pasienter med Pompes sykdom er vist i tabell 3. Median tid til serokonversjon var 8,3 uker.

Hos behandlingsnaive voksne pasienter ble forekomsten av IRR observert hos både antistoff-positive og antistoff-negative pasienter. Det ble observert økt forekomst av IRR og overfølsomhet ved høyere IgG-antistofftitre mot legemidlet. Hos behandlingsnaive pasienter ble det observert en tendens til økende forekomst av IRR ved høyere antistofftitre mot legemidlet, hvor høyeste forekomst av IRR (69,2 %) ble rapportert ved toppnivåområdet for antistofftitre på $\geq 12\ 800$, sammenlignet med en forekomst på 33,3 % hos pasienter med intermediaære antistofftitre på 1600 - 6400, en forekomst på

14,3 % hos pasienter med lave antistofftitre på 100 - 800 og en forekomst på 33,3 % hos pasienter med negative antistofftitre. Hos voksne pasienter som hadde erfaring med enzymerstatningsterapi (ERT) var forekomsten av IRR og overfølsomhet høyere hos pasienter som utviklet behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet, sammenlignet med pasienter som testet negativt for antistoff mot legemidlet. 1 behandlingsnaiv pasient og 2 behandlingserfarne pasienter utviklet anafylaksi. Forekomsten av IRR var lik for pediatriske pasienter med antistoff-positiv og antistoff-negativ status. Én behandlingserfaren pediatrisk pasient utviklet anafylaksi (se pkt. 4.4).

I den kliniske studien EFC14028/COMET utviklet 81 av 96 (84,4 %) pasienter behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. De fleste pasientene utviklet antistofftitre i området lavt til intermediaær, med 7 pasienter som rapporterte høye vedvarende antistofftitre (High Sustained Antibody Titres (HSAT)) mot Nexviadyme. Evaluering av kryssreaksjoner på antistoffer mot legemidlet ved uke 49 viste at de fleste pasienter genererer antistoffer som er kryssreaktive med alglukosidase alfa og Nexviadyme påvist hos 3 (5,9 %) pasienter. Variabel innvirkning på farmakokinetikk, farmakodynamikk og effektmål ble observert hos pasienter med høye titre, men hos de fleste pasientene var det ingen klinisk signifikant effekt av antistoffer på effekt (se pkt. 5.2).

Tabell 3 - Forekomsten av behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet hos pasientpopulasjonen med LOPD og IOPD.

Pasientpopulasjonen med EOTD og T1D:						
	Nexviadyme					
	Behandlings-naive pasienter Aval-glukosidase alfa-antistoffer mot legemidlet ^a	Behandlingserfarne pasienter ^b Avalglukosidase alfa-antistoffer mot legemidlet				
	Voksne 20 mg/kg annenhver uke (N = 62) N (%)	Voksne 20 mg/kg annenhver uke (N = 58) N (%)	Barn 20 mg/kg annenhver uke (N = 6) N (%)	Barn 40 mg/kg annenhver uke (N = 16) N (%)		
Antistoffer mot legemidlet ved baseline	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)		
Behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)		
Nøytraliserende antistoffer						
Begge typer av nøytraliserende antistoffer	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0		
Hemming av enzymaktivitet, alene	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0		
Hemming av enzymopptak, alene	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5 %)		

^a Inkluderer to pediatriske pasienter

^b Behandlingserfarne pasienter som fikk avalglukosidase alfa-behandling før eller under den kliniske studien med et spenn på 0,9 - 9,9 år for voksne pasienter og 0,6 - 11,8 år for pediatriske pasienter.

^c Ikke fastslått

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos den pediatrike populasjonen (19 pediatrike pasienter med IOPD i alderen mellom 1 - 12 år (gjennomsnittsalder 6,8) og to pediatrike pasienter (9 og 16 år) med LOPD) var tilsvarende som de som ble rapportert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

For høy infusjonshastighet av Nexviadyme kan føre til hetetokter. I en klinisk studie fikk pediatrike pasienter doser opp mot 40 mg/kg kroppsvekt én gang annenhver uke og ingen spesifikke tegn og symptomer ble identifisert etter de høyere dosene. For håndtering av bivirkninger, se pkt. 4.4. og 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AB22.

Virkningsmekanisme

Avalglukosidase alfa er en rekombinant human syre- α -glukosidase (rhGAA) som gir en eksogen kilde til GAA. Avalglukosidase alfa er en modifisering av alglukosidase alfa hvor ca. 7 hekso-mannose-strukturer, som hver inneholder 2 terminale mannose-6-fosfat (bis-M6P)-molekyler, er konjugert til oksiderte sialinsyrerester på alglukosidase alfa. Avalglukosidase alfa har 15 ganger flere mannose-6-fosfat (M6P)-molekyler sammenlignet med alglukosidase alfa. Binding til M6P-reseptorer på celleoverflaten har blitt vist å skje via karbohydratgruppene på GAA-molekylet, hvorpå det internaliseres og transporteres inn i lysosomer hvor det gjennomgår proteolytisk spalting som resulterer i økt enzymaktivitet for å nedbryte glykogen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier hos pasienter med LOPD

Studie 1, EFC14028/COMET, var en multinasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av Nexviadyme og alglukosidase alfa hos 100 behandlingsnaive pasienter med LOPD i alderen 16 til 78 år ved oppstart av behandlingen. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 basert på forsert vitalkapasitet (FVC), kjønn, alder og land ved baseline, til å få 20 mg/kg Nexviadyme eller alglukosidase alfa én gang annenhver uke i 12 måneder (49 uker).

Studie 1 inkluderte en åpen forlenget behandlingsperiode der alle pasientene i alglukosidase alfa-armen byttet til Nexviadyme og fortsatte behandlingen opptil minst uke 145. Totalt ble 95 pasienter inkludert i den åpne perioden (51 fra Nexviadyme-armen og 44 fra alglukosidase alfa-armen). Én ekstra pediatrik pasient ble inkludert direkte i den forlengede behandlingsperioden med Nexviadyme.

Det primære endepunktet i studie 1 var endring i FVC % forventet i oppreist stilling fra baseline til 12 måneder (uke 49). Ved uke 49 var endring av minste kvadraters (LS) gjennomsnitt (SE) av forventet FVC % for pasienter behandlet med Nexviadyme og alglukosidase alfa på henholdsvis 2,89 % (0,88) og 0,46 % (0,93). Den klinisk signifikante endringen av minste kvadraters gjennomsnittlige % forventet FVC mellom Nexviadyme og alglukosidase alfa på 2,43 %

(95 % KI: -0,13; 4,99) overgikk den forhåndsdefinerte marginen for ikke-underlegenhet på -1,1 og oppnådde statistisk ikke-underlegenhet ($p = 0,0074$). Studien viste ikke statistisk signifikans for overlegenhet ($p = 0,0626$) og testing av sekundære endepunkter ble utført uten justering for multiplisitet.

Resultatene for det primære endepunktet er oppsummert i tabell 4.

For pasienter som byttet fra alglukosidase alfa til behandling med Nexviadyme etter uke 49, var endring av minste kvadraters (LS) gjennomsnitt av forventet FVC % fra uke 49 til uke 145 0,81 (1,08) (95 % KI: -1,32, 2,95). En stabilisering i forventet FVC % ble opprettholdt etter byttet til Nexviadyme i alglukosidase alfa-gruppen, med tilsvarende verdier som i Nexviadyme-gruppen ved uke 145. Pasienter som fortsatte i Nexviadyme-armen opprettholdt en forbedring i forventet FVC % sammenlignet med baseline.

Tabell 4 - Endring av minste kvadraters (LS) gjennomsnitt fra baseline til uke 49 i FVC % forventet i oppreist stilling

		Nexviadyme (n = 51)	Alglukosidase alfa (n = 49)
Forsert vitalkapasitet % forventet i oppreist stilling			
Baseline før behandling	Gjennomsnitt (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Uke 13	Endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE) fra baseline	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Uke 25	Endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE) fra baseline	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Uke 37	Endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE) fra baseline	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Uke 49	Gjennomsnitt (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Estimert endring fra baseline ved uke 49 (MMRM)	Endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE) fra baseline	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Estimert forskjell mellom grupper i endring fra baseline til uke 49 (MMRM)	Minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI) p-verdi ^b p-verdi ^c	2,43 ^a (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: blandet effektmodell med gjentatte målinger (mixed model repeated measure).

^a Basert på MMRM-modell inkluderer modellen baseline FVC % forventet (som kontinuerlig), kjønn, alder (i år ved baseline), behandlingsgruppe, visitt, begrep for interaksjon mellom behandlingsgruppe og visitt som fikserte effekter.

^b Margin for ikke-underlegenhet på -1,1 %

^c Overlegenhet ikke oppnådd

Det sentrale sekundære endepunktet i studie 1 var endring i total gangdistanse i løpet av 6 minutter (6-minutters gangtest, 6MWT) fra baseline til 12 måneder (uke 49). Ved uke 49 var endring av minste kvadraters gjennomsnitt fra baseline (SE) i 6MWT hos pasienter behandlet med Nexviadyme og

alglukosidase alfa henholdsvis 32,21 m (9,93) og 2,19 m (10,40). Den klinisk signifikante endringen av minste kvadraters gjennomsnittlige på 30,01 m (95 % KI: 1,33; 58,69; nominell p = 0,0405) viste en numerisk forbedring med Nexviadyme sammenlignet med alglukosidase alfa. Resultater av 6MWT er oppsummert i tabell 5.

For pasienter som byttet fra alglukosidase alfa til behandling med Nexviadyme etter uke 49, var endring av minste kvadraters gjennomsnitt i 6MWT (gangavstand i meter) fra uke 49 til uke 145 -2,3 meter (10,6), 95 % KI: -23,2, 18,7. Ved uke 145 ble det observert en stabilisering i 6MWT etter at alglukosidase alfa-gruppen byttet til Nexviadyme. Deltakerne i Nexviadyme-armen opprettholdt forbedringen sammenlignet med baseline.

Ytterligere sekundære endepunkter i studien var maksimalt inspirasjonstrykk (MIP), maksimalt ekspirasjonstrykk (MEP), samlet score med håndholdt dynamometri (HHD), samlet score med rask motorfunksjonstest (QMFT) og SF-12 (helsereelatert spørreundersøkelse om livskvalitet, score på både fysiske og mentale komponenter). Resultater for disse endepunktene er oppsummert i tabell 5.

Hos behandlingsnaive pasienter med LOPD i alderen 16 til 78 år, som begynte med Nexviadyme 20 mg/kg annenhver uke, var gjennomsnittlig prosentvis endring (SD) av heksose-tetrasakkarider i urinen fra baseline til uke 49 -53,90 % (24,03), som ble opprettholdt ved uke 145 på -53,35 % (72,73) hos pasienter som fortsatte med Nexviadyme. Hos pasienter som begynte behandling med alglukosidase alfa 20 mg/kg annenhver uke, var gjennomsnittlig prosentvis endring (SD) av heksose-tetrasakkarider i urinen fra baseline til uke 49 -10,8 % (32,33), ytterligere redusert til -48,04 % (41,97) ved uke 145 etter bytte fra alglukosidase alfa til Nexviadyme.

Tabell 5 – Endring av minste kvadraters gjennomsnitt fra baseline til uke 49 for ytterligere sekundære endepunkter

Endepunkt	Nexviadyme endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE)	Alglukosidase alfa endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE)	Forskjell - minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI)
6 minutters gangtest (6MWT), distanse (meter) ^{a,b}	32,21 ^d (9,93)	2,19 ^d (10,40)	30,01 ^d (1,33; 58,69)
Maksimalt inspirasjonstrykk (MIP) (% forventet) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Maksimalt ekspirasjonstrykk (% forventet) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,6170; 10,83)
Samlet score med håndholdt dynamometri (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Samlet score med rask motorfunksjonstest (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Helsereelatert spørreundersøkelse om livskvalitet (SF-12)	PCS ^d -score: 2,37 (0,99) MCS ^c -score: 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13; 3,67) 2,12 (-1,46; 5,69)

^a MMRM-modellen for 6MWT-distanse justerer for % forventet FVC ved baseline og 6MWT ved baseline (gangdistanse i meter), alder (i år, ved baseline), kjønn, behandlingsgruppe, visitt og behandling-etter-visitt-interaksjon som fikserte effekter.

^b Endring av minste kvadraters gjennomsnitt (SE) fra baseline ved uke 13, 25 og 37 var henholdsvis 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) og 28,43 (9,06) i alglukosidase alfa-gruppen og henholdsvis 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) og 15,49 (9,48) i alglukosidase alfa-gruppen.

^c Post-hoc sensitivitetsanalyse unnatt 4 pasienter (2 i hver behandlingsarm) med suprafysiologiske baselineverdier av MIP og MEP.

^d Sammendrag av fysiske komponenter (Physical Component Summary).

^e Sammendrag av mentale komponenter (Mental Component Summary).

I en åpen ukontrollert studie hos pasienter med LOPD, viste FVC % forventet og 6MWT at effekten vedvarte under langtidsbehandlingen med avalglukosidase alfa 20 mg/kg annenhver uke i inntil 6 år.

Klinisk studie hos pasienter med IOPD

Studie 2, ACT14132/mini-COMET, var en åpen, multisenter, multinasjonal fase 2 kohortstudie over flere stadier med repeterte økende doser av Nexviadyme hos pediatriske IOPD pasienter (1 - 12 år) som viste enten klinisk tilbakegang eller suboptimal klinisk respons under behandling med alglukosidase alfa. Studien inkluderte totalt 22 pasienter: kohort 1 hadde 6 pasienter som viste klinisk tilbakegang og fikk 20 mg/kg annenhver uke i 25 uker, kohort 2 hadde 5 pasienter som viste klinisk tilbakegang og fikk 40 mg/kg annenhver uke i 25 uker, og kohort 3 hadde 11 pasienter som hadde vist suboptimal respons og som fikk enten Nexviadyme 40 mg/kg annenhver uke i 25 uker (5 pasienter) eller alglukosidase alfa ved deres stabile dose før studien (varierte mellom 20 mg/kg annenhver uke og 40 mg/kg ukentlig) i 25 uker (6 pasienter).

Det primære formålet med studie 2 var å evaluere sikkerheten og toleransen ved administrering av Nexviadyme. Det sekundære formålet var å fastslå effekten av Nexviadyme. Data viste stabilitet eller forbedring av effektendepunktet for brutto motorfunksjonsmål-88 (gross motor function measure-88/GMFM-88), rask motorfunksjonstest (QMFT), «Pompe pediatric evaluation of disability inventory» (Pompe-PEDI), venstre ventrikkelmasse (LVM) Z-score, øyelokkposisjonsmålinger hos pasienter med tidligere tilbakegang eller utilstrekkelig kontrollert på alglukosidase alfa. Behandlingseffekt var mer uttalt med 40 mg/kg annenhver uke sammenlignet med 20 mg/kg annenhver uke. To av seks pasienter behandlet med Nexviadyme 20 mg/kg annenhver uke (kohort 1) viste ytterligere klinisk tilbakegang og fikk doseøkning fra 20 til 40 mg/kg annenhver uke ved henholdsvis uke 55 og 61. Alle pasientene som fikk 40 mg/kg annenhver uke opprettholdt denne dosen så lenge studien varte uten ytterligere klinisk tilbakegang.

Hos pediatriske pasienter med IOPD (< 18 år) behandlet med Nexviadyme 40 mg/kg annenhver uke som viste enten klinisk tilbakegang (kohort 2) eller suboptimal klinisk respons (kohort 3) under behandlingen med alglukosidase alfa, var gjennomsnittlig prosentvis (SD) endring i heksose-tetrasakkarider i urinen fra baseline på henholdsvis -40,97 % (16,72) og -37,48 % (17,16) etter 6 måneder. Hos pasienter med tidligere tilbakegang behandlet med Nexviadyme 20 mg/kg annenhver uke var gjennomsnittlig (SD) prosentvis endring 0,34 % (42,09).

Langtidseffekter av behandling med Nexviadyme ble evaluert hos 10 pasienter ved uke 49, 8 pasienter ved uke 73 og 3 pasienter ved uke 97. Hos pasienter med IOPD med tidligere tilbakegang med alglukosidase alfa var effekten på spesifikke parametere for tilbakegang, inkludert motorfunksjon, venstre kardiale ventrikkelmasse og øyelokkposisjonsmålinger, vedvarende i inntil 2 år.

Pediatrisk populasjon

19 pediatriske pasienter med IOPD i alderen 1 til 12 år, tidligere behandlet med alglukosidase alfa, har blitt behandlet med Nexviadyme (se pkt. 4.2 og 4.8) og to pediatriske pasienter med LOPD i alderen 9 og 16 år var behandlet med Nexviadyme.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Nexviadyme i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av Pompes sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Pompe-register

Leger og helsepersonell oppfordres til å registrere pasienter som er diagnostisert med Pompes sykdom på www.registrynxt.com. Pasientdata blir samlet anonymt i dette registeret. Hensikten med Pompe-

registeret er å øke forståelsen av Pompes sykdom og overvåke pasienter og deres respons på enzymerstatningsterapi over tid, med et endelig mål om å bedre kliniske utfall for disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pasienter med sent oppstått Pompes sykdom (LOPD)

Farmakokinetikken til avalglukosidase alfa ble evaluert i en populasjonsanalyse av 75 LOPD-pasienter i alderen 17 til 78 år som fikk 5 til 20 mg/kg avalglukosidase alfa annenhver uke.

Pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD)

Farmakokinetikken til avalglukosidase alfa ble karakterisert hos 16 pasienter i alderen 1 til 12 år som ble behandlet med avalglukosidase alfa, hvorav 6 pasienter ble behandlet med doser på 20 mg/kg og 10 pasienter ble behandlet med doser på 40 mg/kg annenhver uke. Alle pasientene var behandlingserfarne.

Absorpsjon

Hos LOPD-pasienter som fikk 4 timers intravenøs infusjon på 20 mg/kg annenhver uke var gjennomsnittlig C_{maks} og gjennomsnittlig AUC2W på henholdsvis 273 mikrog/ml (24 %) og 1220 mikrog•time/ml (29 %).

Hos IOPD-pasienter som fikk 4 timers intravenøs infusjon på 20 mg/kg annenhver uke og 7 timers intravenøs infusjon på 40 mg/kg annenhver uke, varierte gjennomsnittlig C_{maks} fra 175 til 189 mikrog/ml for 20 mg/kg dose og fra 205 til 403 mikrog/ml for 40 mg/kg dose. Gjennomsnittlig AUC2W varierte fra 805 til 923 mikrog•time/ml for 20 mg/kg dose og fra 1720 til 2630 mikrog•time/ml for 40 mg/kg dose.

Distribusjon

Hos LOPD-pasienter var tilsynelatende distribusjonsvolum i sentralt kompartiment for avalglukosidase alfa på 3,4 liter ved den typiske farmakokinetiske populasjonsmodellen.

Hos IOPD-pasienter behandlet med avalglukosidase alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg annenhver uke varierte gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state fra 3,5 til 5,4 liter.

Eliminasjon

Hos LOPD-pasienter var tilsynelatende lineær clearance på 0,87 liter/t ved den typiske farmakokinetiske populasjonsmodellen. Etter 20 mg/kg annenhver uke var gjennomsnittlig plasmaeliminasjonshalveringstid på 1,55 timer.

Hos IOPD-pasienter behandlet med avalglukosidase alfa 20 mg/kg og 40 mg/kg annenhver uke varierte gjennomsnittlig plasmaclearance fra 0,53 til 0,70 liter/t og gjennomsnittlig plasmaeliminasjonshalveringstid fra 0,60 til 1,19 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for avalglukosidase alfa økte doseproporsjonalt mellom 5 til 20 mg/kg hos LOPD-pasienter og mellom 20 og 40 mg/kg hos IOPD-pasienter. Det ble ikke observert akkumulering etter dosering annenhver uke.

Immunogenitet

I studie 1, EFC14028/COMET, utviklet 95,2 % (59 av 62 pasienter) av de som fikk Nexviadyme behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. Gitt variasjonen i respons på antistoffer, ble det ikke

påvist noen tendens til toppiteter av antistoffer mot legemidler og påvirkning på farmakokinetikken hos pasienter ved uke 49.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos LOPD-pasienter viste at kroppsvekt, alder og kjønn ikke hadde noen relevant påvirkning på farmakokinetikken til avalglukosidase alfa.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til avalglukosidase alfa har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier på effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til avalglukosidase alfa er utført. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 75 LOPD-pasienter som fikk 20 mg/kg, inkludert 6 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate: 60 til 89 ml/min ved baseline) ble det ikke observert noen relevant effekt av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen for avalglukosidase alfa.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering som inkluderte sikkerhetsfarmakologiendepunkter.

Avalglukosidase alfa forårsaket ingen bivirkninger i en kombinert fertilitetsstudie med hannmus og hunnmus med opptil 50 mg/kg i.v. annenhver dag (9,4 ganger human steady state AUC ved anbefalt dose på 20 mg/kg annenhver uke for pasienter med LOPD) (se pkt. 4.6).

I en embryoføtal toksisitetsstudie med mus ga administrering av avalglukosidase alfa ved høyeste dose på 50 mg/kg/dag (17 ganger human steady state AUC ved anbefalt dose på 20 mg/kg annenhver uke for pasienter med LOPD) økt postimplantasjonstap og gjennomsnittlig antall sene resorpsjoner. Ingen effekter ble sett ved 20 mg/kg/dag (4,8 ganger human steady state AUC ved anbefalt dose på 20 mg/kg annenhver uke for pasienter med LOPD). Avalglukosidase alfa krysser ikke placenta hos mus, noe som tyder på at embryoføtale effekter ved 50 mg/kg/dag var knyttet til maternell toksisitet fra immunresponsen. Ingen misdannelser eller utviklingsavvik ble observert.

Ingen bivirkninger ble observert i en embryoføtal toksisitetsstudie med kaniner som fikk administrert avalglukosidase alfa opptil 100 mg/kg/dag intravenøst (91 ganger human steady state AUC ved anbefalt dose på 20 mg/kg annenhver uke for pasienter med LOPD).

Det var ingen bivirkninger i en pre- og postnatal utviklingstoksitetsstudie med mus etter administrering av avalglukosidase alfa én gang annenhver dag på drektighetsdag 6 til dag 20 postpartum. Nulleffektsdose (NOAEL) for reproduksjon i mordyr og for levedyktigheten og vekst hos avkom var 50 mg/kg i.v. annenhver dag.

Hos ungmus var avalglukosidase alfa generelt godt tolerert etter administrering i 9 uker med doser opptil 100 mg/kg i.v. annenhver uke (~2 til 5 ganger human steady state AUC ved anbefalt dose på 40 mg/kg annenhver uke for pasienter med LOPD). Den høyeste administrerte dosen testet på ungmus var imidlertid ikke nok til å forkaste potensiell risiko for pasienter med LOPD ved 40 mg/kg basert på eksponeringsmarginer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat
Glysin
Mannitol
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 4 år

Rekonstituert legemiddel

Etter rekonstituering er kjemisk, fysisk og mikrobiologisk bruksstabilitet vist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart til fortynning, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser under bruk før fortynning, og holdbarheten vil vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fortynnet legemiddel

Etter fortynning er kjemisk, fysisk og mikrobiologisk bruksstabilitet vist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C for mellom 0,5 mg og 4 mg/ml, etterfulgt av 9 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) for infusjonen.

Bruk aseptisk teknikk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser, og holdbarheten vil vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, etterfulgt av 9 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) for infusjonen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass (type 1-glass) med en propp (elastomerisk gummi), forsegling (aluminium) og et vippelekk.

Hver pakning inneholder 1, 5, 10 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglass er kun til engangsbruk.

Rekonstituering

Bruk aseptisk teknikk under rekonstituering.

1. Beregn antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på vekten til den enkelte pasient og den anbefalte dosen på 20 mg/kg eller 40 mg/kg.
 $\text{Pasientens vekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{pasientens dose (i mg)}$. Pasientens dose (i mg) delt på 100 mg/hetteglass = antall hetteglass til rekonstituering. Rund opp til neste hele tall dersom antall hetteglass inneholder desimaler.

Eksempel: Pasientens vekt (16 kg) $\times$ dose (20 mg/kg) = pasientens dose (320 mg). 320 mg delt på 100 mg/hetteglass = 3,2 hetteglass, derav skal 4 hetteglass rekonstitueres.

Eksempel: Pasientens vekt (16 kg) $\times$ dose (40 mg/kg) = pasientens dose (640 mg).

640 mg delt på 100 mg/hetteglass = 6,4 hetteglass, derav skal 7 hetteglass rekonstitueres.

2. Ta antall hetteglass som er nødvendig for infusjonen ut av kjøleskapet og sett til side i omtrent 30 minutter for å oppnå romtemperatur.
3. Rekonstituer hvert hetteglass ved å sakte injisere 10,0 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass. Hvert hetteglass vil oppnå 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Unngå at vann til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, og unngå at det skummer. Dette gjøres ved sakte dråpevis tilførsel av vann til injeksjonsvæsker langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte ned på det frysetørkede pulveret. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig for å løse opp det frysetørkede pulveret. Ikke snu det opp ned, snurr eller rist.
4. Foreta en umiddelbar visuell inspeksjon av de rekonstituerte hetteglassene for partikler eller misfarging. Dersom det observeres partikler ved umiddelbar inspeksjon eller hvis oppløsningen er misfarget skal den ikke brukes. La innholdet løses helt opp.

Fortynning

5. Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes med 5 % glukose i vann til en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Se tabell 6 for anbefalt totalt infusjonsvolum basert på pasientens vekt.
6. Trekk forsiktig opp volumet av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass (beregnet etter pasientens vekt).
7. Tilsett den rekonstituerte oppløsningen sakte og direkte i 5 % glukoseoppløsningen. Unngå skumming eller risting av infusjonsposen. Unngå at det kommer luft i infusjonsposen.
8. Vend eller masser infusjonsposen forsiktig for å blande. Skal ikke ristes.
9. For å unngå administrering av utilsiktet introduserte partikler under forberedelsene av i.v.-dosen, er det anbefalt å bruke et integrert 0,2 mikrometer-filter med lav proteinbinding ved administrering av Nexviadyme. Skyll den intravenøse slangen med 5 % glukose i vann etter at infusjonen er fullført.
10. Ikke infunder Nexviadyme i den samme intravenøse slangen som andre legemidler.

Tabell 6 Anslåtte intravenøse infusjonsvolumer for administrering av Nexviadyme etter pasientens kroppsvekt ved 20 og 40 mg/kg dose.

Pasientens vektområde (kg)	Totalt infusjonsvolum for 20 mg/kg (ml)	Totalt infusjonsvolum for 40 mg/kg (ml)
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1000
100,1 til 120	600	1200
120,1 til 140	700	1400
140,1 til 160	800	1600
160,1 til 180	900	1800
180,1 til 200	1000	2000

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Genzyme Flanders, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgia

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Nexviadyme i hvert medlemsland skal innhaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåte, samt andre aspekter ved programmet. Opplæringsprogrammets hensikt er å øke bevisstheten om immunovervåkningstjenesten og bidra til riktig og sikker hjemmeadministrering av legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland der Nexviadyme markedsføres, sikre at alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Nexviadyme får tilgang til følgende materiell gjennom profesjonelle instanser:

- Veileder for helsepersonell om immunovervåkningstjenesten og
- Veileder for helsepersonell om hjemmeinfusjon

Veileder for helsepersonell om immunovervåkningstjeneste skal inneholde følgende viktige elementer:

- Anbefalinger om testing:
 - Innsamling av serumprøver ved baseline før den første infusjonen anbefales sterkt.
 - Immunoglobulin G (IgG) antistofftitre bør overvåkes regelmessig og testing for IgG-antistoffer mot legemidlet (ADA) bør vurderes hvis pasientene ikke responderer på behandling.
 - Behandlede pasienter kan testes for hemmende antistoffer hvis de opplever redusert klinisk nytte, til tross for fortsatt behandling med Nexviadyme.
 - Immunologisk testing på bakgrunn av bivirkninger, inkludert IgG- og immunoglobulin E (IgE)-antistoffer mot legemidlet, skal vurderes for pasienter med risiko for allergiske reaksjoner eller tidligere anafylaktiske reaksjoner mot Myozyme (α-glukosidase alfa).
 - Immunologisk testing på bakgrunn av bivirkninger skal også vurderes for pasienter som opplever moderate/alvorlige eller gjentatte infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) som tyder på overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner.
- Praktiske forhold rundt testtjeneste og kontaktdetaljer:
 - Beskrivelse av testtjenester: tilgjengelige tester, indikasjon for testing, prøvetype, hyppighet av testing, oppsamlingstid
 - Prosedyre for testing: diagram som oppsummerer hovedstegene for helsepersonell som ber om spesialiserte testtjenester

Veileder for hjemmeinfusjon, som vil være et opplæringsdokument til helsepersonell som skal utføre hjemmeinfusjon, skal inneholde følgende viktige elementer:

- Krav og organisering av hjemmeinfusjon, inkludert utstyr, forbehandling og nødbehandlinger.
- Detaljer om forberedelse og administrering av Nexviadyme, inkludert alle trinnene for forberedelse, rekonstituering, fortynning og administrering.
- Medisinsk evaluering av pasienten før administrering av hjemmeinfusjon.
- Informasjon om tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for behandling av bivirkninger når symptomer forekommer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nexviadyme 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
avalglukosidase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg avalglukosidase alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Glysin
Mannitol
Polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
5 hetteglass
10 hetteglass
25 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nexviadyme 100 mg pulver til konsentrat
avalglukosidase alfa
i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

Sanofi B.V.-NL

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nexviadyme 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning avalglukosidase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nexviadyme er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Nexviadyme
3. Hvordan Nexviadyme gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nexviadyme
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nexviadyme er og hva det brukes mot

Hva Nexviadyme er

Nexviadyme inneholder et enzym som kalles avalglukosidase alfa – det er en kopi av det naturlige enzymet syre alfa-glukosidase (GAA) som mangler ved Pompes sykdom.

Hva Nexviadyme brukes mot

Nexviadyme brukes til å behandle mennesker i alle aldre med Pompes sykdom.

Personer med Pompes sykdom har lave nivåer av enzymet alfa-glukosidase (GAA). Dette enzymet hjelper med å kontrollere nivåene av glykogen (en type karbohydrat) i kroppen. Glykogen tilfører kroppen energi, men hos personer med Pompes sykdom bygges høye glykogennivåer opp i forskjellige muskler og skader dem. Legemidlet erstatter det manglende enzymet slik at kroppen kan redusere den høye mengden glykogen.

2. Hva du må vite før du får Nexviadyme

Bruk ikke Nexviadyme

Dersom du har hatt livstruende allergiske reaksjoner (overfølsomhet) overfor avalglukosidase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) og disse reaksjonene oppstod igjen etter at du sluttet å ta legemidlet og begynte å ta legemidlet på nytt igjen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek eller sykepleier før du bruker Nexviadyme.

Snakk med lege umiddelbart dersom behandling med Nexviadyme fører til:

- Allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon) – se under ‘Mulige bivirkninger’ nedenfor for symptomer

- Infusjonsrelaterte reaksjoner mens du får legemidlet eller noen få timer etterpå – se under ‘Mulige bivirkninger’ nedenfor for symptomer

Informert også lege hvis du får hevelser i bena eller utbredt opphovning i kroppen. Legen vil bestemme om infusjonen med Nexviadyme bør avsluttes, og starte hensiktsmessig medisinsk behandling. Legen vil også bestemme om du bør fortsette å ta avalglukosidase alfa.

Andre legemidler og Nexviadyme

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek for råd før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ingen informasjon om bruk av Nexviadyme hos gravide kvinner. Du skal ikke ta Nexviadyme hvis du er gravid med mindre legen har anbefalt det spesielt. Du og legen skal sammen avgjøre om du bør bruke Nexviadyme mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Nexviadyme kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ettersom svimmelhet, lavt blodtrykk og tretthet kan forekomme som infusjonsrelaterte reaksjoner, kan dette påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner på infusjonsdagen.

3. Hvordan Nexviadyme blir gitt

Nexviadyme vil bli gitt under overvåkning av helsepersonell som har erfaring med behandling av Pompes sykdom.

Du kan bli gitt andre legemidler før du får Nexviadyme for å redusere noen bivirkninger. Slike legemidler inkluderer antihistaminer, et steroid og et febernedssettende legemiddel (for eksempel paracetamol).

Dosen med Nexviadyme er basert på kroppsvekten din og vil bli gitt til deg én gang annenhver uke.

- Den anbefalte dosen av Nexviadyme er 20 mg/kg kroppsvekt.

Hjemmeinfusjon

Legen kan vurdere at du kan få hjemmeinfusjon av Nexviadyme hvis det er trygt og passende å gjøre det. Hvis du får bivirkninger under infusjonen med Nexviadyme, kan det være at de ansatte som håndterer hjemmeinfusjonen stopper infusjonen og starter hensiktsmessig medisinsk behandling.

Instruksjoner for riktig bruk

Nexviadyme gis som drypp i en vene (intravenøs infusjon). Det kommer til helsepersonalet i pulverform, som blander det med sterilt vann og fortynner det ytterligere med glukose før de gir det via infusjon.

Dersom du blir gitt for mye av Nexviadyme

For høy infusjonshastighet av Nexviadyme kan føre til hetetokter.

Dersom du har glemt å ta Nexviadyme

Hvis du glemmer en infusjon, kontakt lege. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Nexviadyme

Spør lege dersom du ønsker å avbryte behandlingen med Nexviadyme. Symptomene på din sykdom kan forverres dersom du avbryter behandlingen.

4. Mulige bivirkninger

Bivirkninger oppstår hovedsakelig mens pasienter blir gitt Nexviadyme infusjon eller kort tid etterpå. Kontakt lege umiddelbart hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon eller en allergisk reaksjon. Det kan hende legen gir deg legemidler før infusjonen for å forhindre disse reaksjonene.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner er milde eller moderate. Symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer brystubehag, økt blodtrykk, hjertebank, frysninger, hoste, diaré, utmattelse (fatigue), hodepine, influensalignende sykdom, kvalme, oppkast, røde øyne, smerter i armer og ben, rødhet i huden, hudkløe, utslett og elveblest.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner kan inkludere symptomer som pustebesvær, trykk over brystkassen, generalisert rødming, hoste, svimmelhet, kvalme, rødhet på håndflatene og føttene, kløe i håndflatene og føtter, hoven underleppe og tunge, lavt nivå av oksygen i blodet og utslett.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- Overfølsomhet
- Hodepine
- Kvalme
- Hudkløe
- Utslett

Vanlige (kan ramme opp til 1 av 10 personer):

- Anafylaksi (alvorlig allergisk reaksjon)
- Svimmelhet
- Søvnighet
- Tremor (skjelvinger)
- Svie
- Røde øyne
- Kløe i øynene
- Hovne øyelokk
- Rask puls
- Rødme
- Økt blodtrykk
- Lavt blodtrykk
- Hud og lepper blir blå
- Hetetokter
- Blek hud
- Hoste
- Pustebesvær
- Halsirritasjon
- Smerter i munn og hals
- Diaré
- Oppkast
- Hevelse i leppene
- Hevelse i tungen
- Smerter i mageregionen
- Smerter i øvre del av mageregionen
- Dårlig fordøyelse
- Elveblest
- Røde hender
- Rødhet i huden

- Rødt utslett
- Overdreven svette
- Kløende utslett
- Hudplakk
- Muskelkramper
- Muskelsmerter
- Smerter i arm eller ben
- Smerter i siden (flankesmerter)
- Utmattelse (fatigue)
- Frysninger
- Feber
- Brystubehag
- Smerter
- Influensalignende sykdom
- Smerter på infusjonsstedet
- Lavt nivå av oksygen i blodet
- Svakheter
- Hevelse i ansiktet
- Kulde- eller varmefølelse

Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 av 100 personer)

- Betennelse i øynene
- Nummenhet eller kribling
- Rennende øyne
- Ekstra hjerteslag
- Rask pust
- Hevelse i halsen
- Nummenhet i munnen, tungen eller leppe
- Prikking i munnen, tungen eller leppe
- Svelgevansker
- Hevelse i huden
- Misfarging av huden
- Ansiktssmerter
- Økt kroppstemperatur
- Vevslekkasje på infusjonsstedet
- Leddsmerter ved infusjonsstedet
- Utslett på infusjonsstedet
- Reaksjon på infusjonsstedet
- Kløe på infusjonsstedet
- Lokalisert ødem
- Hevelse i armer og ben
- Unormal pustelyd (hvesing)
- Betennelse vist i blodprøver
- Redusert følsomhet for berøring, smerte og temperatur
- Ubegav i munnen (inkludert svie i leppene)

De rapporterte bivirkningene som ble sett hos barn og ungdom var tilsvarende som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nexviadyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Rekonstituert oppløsning:

Det anbefales at fortynning skjer umiddelbart etter rekonstituering. Rekonstituert oppløsning kan lagres i inntil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

Fortynnet oppløsning:

Bør brukes umiddelbart etter fortynning. Den fortynnete oppløsningen kan lagres i inntil 24 timer ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av 9 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Nexviadyme inneholder

Virkestoff er avalglukosidase alfa. Ett hetteglass inneholder 100 mg avalglukosidase alfa. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 10 mg avalglukosidase alfa per ml, og etter fortynning varierer konsentrasjonen fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.

Andre innholdsstoffer er

- Histidin
- Histidinhydrokloridmonohydrat
- Glysin
- Mannitol
- Polysorbat 80

Hvordan Nexviadyme ser ut og innholdet i pakningen

Avalglukosidase alfa er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass (100 mg/hetteglass). Hver pakning inneholder 1, 5, 10 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pulveret er hvitt til svakt gult. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs til svakt gul. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituering

Bruk aseptisk teknikk under rekonstituering.

1. Beregn antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på vekten til den enkelte pasient og den anbefalte dosen på 20 mg/kg eller 40 mg/kg.
 $\text{Pasientens vekt (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{pasientens dose (i mg)}$. Pasientens dose (i mg) delt på 100 mg/hetteglass = antall hetteglass til rekonstituering. Rund opp til neste hele tall dersom antall hetteglass inneholder desimaler.

Eksempel: Pasientens vekt (16 kg) x dose (20 mg/kg) = pasientens dose (320 mg). 320 mg delt på 100 mg/hetteglass = 3,2 hetteglass, derav skal 4 hetteglass rekonstitueres.

Eksempel: Pasientens vekt (16 kg) x dose (40 mg/kg) = pasientens dose (640 mg). 640 mg delt på 100 mg/hetteglass = 6,4 hetteglass, derav skal 7 hetteglass rekonstitueres.

2. Ta antall hetteglass som er nødvendig for infusjonen ut av kjøleskapet og sett til side i omtrent 30 minutter for at de skal oppnå romtemperatur.
3. Rekonstituer hvert hetteglass ved å sakte injisere 10,0 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass. Hvert hetteglass vil oppnå 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Unngå at vann til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, og unngå at det skummer. Dette gjøres ved sakte dråpevis tilførsel av vann til injeksjonsvæsker langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte ned på det frysetørkede pulveret. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu det opp ned, snurr eller rist.
4. Foreta en umiddelbar visuell inspeksjon av de rekonstituerte hetteglassene for partikler eller misfarging. Dersom det observeres partikler ved umiddelbar inspeksjon eller hvis oppløsningen er misfarget skal den ikke brukes. La innholdet løses helt opp.

Fortynning

5. Den rekonstituerte oppløsningen skal fortynnes med 5 % glukose i vann til en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Se tabell 1 for anbefalt totalt infusjonsvolum basert på pasientens vekt.
6. Trekk forsiktig opp volumet av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass (beregnet etter pasientens vekt).
7. Tilsett den rekonstituerte oppløsningen sakte og direkte i 5 % glukoseoppløsningen. Unngå skumming eller risting av infusjonsposen. Unngå at det kommer luft i infusjonsposen.

8. Vend eller masser infusjonsposen forsiktig for å blande. Skal ikke ristes.
9. For å unngå administrering av utilsiktet introduserte partikler under forberedelsene av i.v.-dosen, er det anbefalt å bruke et integrert 0,2 mikrometer-filter med lav proteinbinding ved administrering av Nexviadyme. Skyll den intravenøse slangen med 5 % glukose i vann etter at infusjonen er fullført.
10. Ikke infunder Nexviadyme i den samme intravenøse slangen som andre legemidler.

Tabell 1: Anslåtte infusjonsvolumer for intravenøs administrering av Nexviadyme etter pasientens kroppsvekt for 20 mg/kg og 40 mg/kg dose.

Pasientens vektområde (kg)	Totalt infusjonsvolum (ml) for 20 mg/kg	Totalt infusjonsvolum (ml) for 40 mg/kg
1,25 til 5	50	50
5,1 til 10	50	100
10,1 til 20	100	200
20,1 til 30	150	300
30,1 til 35	200	400
35,1 til 50	250	500
50,1 til 60	300	600
60,1 til 100	500	1000
100,1 til 120	600	1200
120,1 til 140	700	1400
140,1 til 160	800	1600
160,1 til 180	900	1800
180,1 til 200	1000	2000

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hjemmeinfusjon

Hjemmeinfusjon av Nexviadyme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt, og som tidligere ikke har hatt noen moderate eller alvorlige IRR i noen måneder. Beslutningen om å la pasienten gå over til hjemmeinfusjon skal tas etter vurdering og anbefaling fra behandlende lege. Underliggende komorbiditeter og pasientens evne til å overholde kravene for hjemmeinfusjon skal tas i betraktning når det vurderes om pasienten er egnet til å få hjemmeinfusjon. Følgende kriterier skal tas i betraktning:

- Pasienten skal ikke ha noen pågående samtidige sykdommer som etter legens vurdering kan påvirke pasientens evne til å tolerere infusjonen.
- Pasienten anses å være medisinsk stabil. En omfattende evaluering skal utføres før oppstart av hjemmeinfusjon.
- Pasienten skal ha fått infusjoner med Nexviadyme under oppsyn av en lege med ekspertise i håndtering av Pompe-pasienter i noen måneder i et sykehus eller i en annen setting egnet for poliklinisk behandling. Dokumentasjon av et forløp med godt tolererte infusjoner uten IRR, eller milde IRR som har vært kontrollert med premedisinering, er en forutsetning for oppstart av hjemmeinfusjon.
- Pasienten må være villig og kunne overholde prosedyrene for hjemmeinfusjon
- Infrastruktur, ressurser og prosedyrer, inkludert opplæring, for hjemmeinfusjon skal opprettes og være tilgjengelig for helsepersonell. Helsepersonell skal være tilgjengelig under hele infusjonens varighet, og i en spesifisert tid etter infusjonen, avhengig av pasientens toleranse før oppstart av hjemmeinfusjon.

Dersom pasienten får bivirkninger under hjemmeinfusjonen, skal infusjonsprosessen stoppes umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Det kan være behov for at

påfølgende infusjoner må foregå på et sykehus eller i en setting egnet for poliklinisk behandling frem til slike bivirkninger opphører. Dose og infusjonshastighet skal ikke endres uten å konsultere ansvarlig lege.