

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexviadyme 100 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg awalglukozydazy alfa.

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera całkowitą objętość do pobrania 10,0 ml roztworu o stężeniu 10 mg awalglukozydazy alfa* na ml.

*Awalglukozydaza alfa jest ludzką kwaśną α -glukozydazą wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), która jest następnie sprzęgana z około 7 cząsteczkami heksamannozy (każda zawiera dwie końcowe reszty mannozo-6-fosforanu, M6P), połączonymi z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na jej cząsteczce, co zwiększa zawartość reszt bis-M6P.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Liofilizowany proszek o barwie białej do bladożółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nexviadyme (awalglukozydaza alfa) jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Pompego (niedobór kwaśnej α -glukozydazy).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Nexviadyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego lub z innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub nerwowo-mięśniowymi.

Dawkowanie

U pacjentów można zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i (lub) kortykosteroidami, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznych lub zmniejszyć ich nasilenie.

Zalecana dawka awalglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie.

Modyfikacja dawkowania u pacjentów z IOPD

W przypadku pacjentów z IOPD (wczesna postać choroby Pompego, ang. *infantile-onset Pompe disease*), u których nie występuje poprawa lub odpowiedź w zakresie czynności serca, układu oddechowego i (lub) funkcji motorycznych jest niewystarczająca podczas przyjmowania dawki 20 mg/kg mc., należy rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, o ile nie istnieją zagrożenia bezpieczeństwa (np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub ryzyko przeciążenia płynami).

U pacjentów, którzy nie tolerują awalglukozydazy alfa w dawce 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (u których wystąpiły, np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub występuje ryzyko przeciążenia płynami), należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku >65 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awalglukozydazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awalglukozydazy alfa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci (pacjenci w wieku 6 miesięcy i młodsi)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awalglukozydazy alfa u dzieci w wieku 6 miesięcy i młodszych. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania u pacjentów w wieku 6 miesięcy i młodszych.

Sposób podawania

Fiolki produktu leczniczego Nexviadyme są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia i produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym (infuzji dożylniej).

Wlew należy podawać stopniowo, w zależności od odpowiedzi i samopoczucia pacjenta.

Zaleca się rozpoczęcie wlewu z szybkością początkową 1 mg/kg mc./godz. i stopniowe jej zwiększanie co 30 minut zgodnie z Tabelą 1, o ile nie wystąpią objawy reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion-associated reactions*, IAR). Pod koniec każdego etapu, przed zwiększeniem szybkości wlewu, należy wykonać pomiary parametrów życiowych.

Tabela 1 – Schemat zwiększania szybkości wlewu

Zalecana dawka		Szybkość wlewu (mg/kg mc./godz.)					Przybliżony czas trwania (h)
		etap 1	etap 2	etap 3	etap 4	etap 5	
20 mg/kg mc.		1	3	5 ^a	7 ^a	nd.	od 4 do 5
40 mg/kg mc.	4-etapowy proces	1	3	5	7	nd.	7
	5-etapowy proces ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a U pacjentów z zalecaną dawką 20 mg/kg mc. i masą ciała 1,25–5 kg można zastosować maksymalną szybkość wlewu 4,8 mg/kg mc./godzinę.

^b U pacjentów z IOPD, u których nie obserwuje się poprawy, zaleca się zwiększenie dawki do 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. U pacjentów z masą ciała 1,25–5 kg można zastosować maksymalną szybkość wlewu 9,6 mg/kg mc./godzinę.

W razie wystąpienia anafilaksji, ciężkiej reakcji nadwrażliwości lub ciężkich IAR, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości lub IAR można zmniejszyć szybkość wlewu lub tymczasowo go przerwać i (lub) rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Objawy mogą się utrzymywać pomimo tymczasowego przerwania wlewu; z tego względu lekarz prowadzący powinien poczekać co najmniej 30 minut, aby sprawdzić, czy objawy ustąpią, zanim podejmie decyzję o zaprzestaniu podawania wlewu w danym dniu. Jeśli objawy ustąpią, szybkość wlewu należy ponownie zwiększyć na 30 minut do nie więcej niż połowy szybkości, przy której wystąpiły reakcje, następnie należy zwiększyć szybkość wlewu o 50% na 15–30 minut. Jeśli objawy nie ustąpią ponownie, należy zwiększyć szybkość wlewu do szybkości, przy której wystąpiły reakcje, i rozważyć dalsze zwiększanie szybkości wlewu w sposób stopniowy, aż do osiągnięcia jej maksymalnego poziomu.

Infuzja domowa

Wlewy produktu leczniczego Nexviadyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują i u których w okresie kilku miesięcy nie wystąpiły umiarkowane lub ciężkie IAR. Decyzja o przeprowadzeniu infuzji domowych powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego. W ramach kwalifikacji pacjenta do otrzymywania infuzji domowych, należy wziąć pod uwagę jego choroby współistniejące i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z infuzjami domowymi. Należy rozważyć następujące kryteria:

- U pacjenta nie może występować żadna choroba, która w opinii lekarza mogłaby pogorszyć tolerancję infuzji.
- Stan kliniczny pacjenta został uznany za stabilny. Przed rozpoczęciem infuzji domowych należy przeprowadzić kompleksową ocenę stanu zdrowia pacjenta.
- Wymagane jest, aby pacjent przez kilka miesięcy otrzymywał infuzje produktu leczniczego Nexviadyme pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego, w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego. Warunkiem rozpoczęcia infuzji domowych jest udokumentowanie dobrej tolerancji wcześniejszych infuzji bez IAR lub z łagodnymi IAR, które udało się kontrolować dzięki premedykacji.
- Pacjent musi zobowiązać się i przestrzegać zasad wykonywania infuzji domowych.
- Konieczne jest zapewnienie fachowemu personelowi medycznemu sprzętu, zasobów i procedur, w tym przeszkolenia, niezbędnych do wykonywania infuzji domowych. Pomoc pracownika fachowego personelu medycznego powinna być dostępna przez cały czas w trakcie infuzji domowych oraz przez określony czas po infuzji, w zależności od tolerancji leczenia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji domowych.

Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane w trakcie infuzji domowych, wlew należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie (patrz punkt 4.4). Może być konieczne wykonywanie kolejnych wlewów w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego, do czasu, gdy dane działanie niepożądane nie ustąpi. Nie należy zmieniać dawki i szybkości wlewu bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, po ponownej nieudanej próbie podania produktu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, zwłaszcza w przypadku pacjentów z przerostem mięśnia sercowego i znacznymi zaburzeniami czynności układu oddechowego.

W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu anafilaksji lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. U pacjentów z ciężką nadwrażliwością można rozważyć wykonanie procedury odczulania na produkt leczniczy Nexviadyme. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego, należy zachować szczególną ostrożność i zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej.

W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości można zmniejszyć szybkość infuzji lub tymczasowo ją przerwać.

Reakcje związane z infuzją (IAR)

W badaniach klinicznych IAR zgłaszano w różnym czasie w trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme i (lub) w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, i występowały one z większym prawdopodobieństwem w przypadku większych szybkości infuzji (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że ryzyko wystąpienia IAR podczas infuzji produktu leczniczego Nexviadyme jest większe u pacjentów obciążonych ostrymi chorobami współistniejącymi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Pompego może dojść do zaburzeń czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań związanych z IAR. Można zastosować leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, aby zapobiec wystąpieniu IAR lub zmniejszyć ich nasilenie. Jednak IAR mogą wystąpić także u pacjentów, u których zastosowano premedykację.

W razie wystąpienia ciężkich IAR należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu ciężkich IAR. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych IAR, pomimo zastosowania premedykacji, poprawę objawów można uzyskać po zmniejszeniu szybkości wlewu lub tymczasowym przerwaniu infuzji (patrz punkt 4.8).

Immunogenność

W trakcie leczenia zgłaszano powstawanie przeciwciał przeciwleukowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych (95%), jak i po wcześniejszym leczeniu (62%) (patrz punkt 4.8).

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości mogą występować niezależnie od powstawania ADA. Większość IAR i reakcji nadwrażliwości miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i były leczone z zastosowaniem standardowych praktyk klinicznych. W badaniach klinicznych powstawanie ADA nie powodowało pogorszenia skuteczności klinicznej leczenia (patrz punkt 4.8).

Można rozważyć oznaczenie ADA, jeśli pacjenci nie reagują na leczenie. U pacjentów z ryzykiem reakcji alergicznej lub z reakcją anafilaktyczną na awalglukozydazę alfa w wywiadzie można rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym oznaczenie ADA klasy IgG i IgE.

W celu uzyskania informacji na temat usług w zakresie badań specjalistycznych chorób rzadkich firmy Sanofi, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem firmy Sanofi.

Ryzyko ostrej niewydolności sercowo-oddechowej

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme u pacjentów podatnych na przeciążenie płynami lub z ostrą chorobą współistniejącą układu oddechowego, lub z zaburzeniami czynności serca i (lub) czynności układu oddechowego, u których jest wskazane ograniczenie podaży płynów. U takich pacjentów może istnieć ryzyko ciężkiego zaostrzenia stanu czynności serca lub układu oddechowego w trakcie wlewu. W trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme konieczne jest zapewnienie odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej oraz urządzeń do monitorowania stanu pacjenta, a niektórzy pacjenci mogą wymagać wydłużonego czasu obserwacji, który powinien być dostosowany do ich indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon w trakcie znieczulenia ogólnego w celu założenia centralnego dostępu żylnego

Należy zachować ostrożność podczas podawania znieczulenia ogólnego w celu założenia centralnego dostępu żylnego lub wykonywania innych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z IOPD z przerostem mięśnia sercowego.

U pacjentów z IOPD z przerostem mięśnia sercowego stosowanie znieczulenia ogólnego wiązało się z występowaniem zaburzeń rytmu serca, w tym migotania komór, tachykardii komorowej i bradykardii, prowadzących do zatrzymania krążenia lub zgonu bądź też wymagających resuscytacji lub defibrylacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ awalglukozydaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, nie wydaje się, aby wchodziła w interakcje z innymi produktami leczniczymi, katalizowanymi przez enzymy cytochromu P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nexviadyme u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Pośredni wpływ na płód u myszy uznano za związany z reakcją anafilaktyczną na awalglukozydazę alfa (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie można wyciągnąć żadnych

wniosków co do tego, czy stosowanie produktu leczniczego Nexviadyme u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Produkt leczniczy Nexviadyme można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko, w tym dla płodu.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących obecności produktu leczniczego Nexviadyme w mleku kobiecym czy wpływu produktu leczniczego Nexviadyme na produkcję mleka lub na niemowlę karmione piersią. Nie można wyciągnąć żadnych wniosków co do tego, czy stosowanie produktu leczniczego Nexviadyme u kobiet w okresie karmienia piersią jest bezpieczne. Produkt leczniczy Nexviadyme można stosować u kobiet w okresie karmienia piersią wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko, w tym dla dziecka karmionego piersią (patrz punkt 5.3).

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Nexviadyme na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na myszach nie wykazały zaburzenia płodności u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nexviadyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ wśród reakcji związanych z infuzją zgłaszano zawroty głowy, niedociśnienie i senność, produkt może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu infuzji (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych zgłoszonych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme należały trudności w oddychaniu i dreszcze, występujące u 1,4% pacjentów, a także ból głowy, duszność, hipoksja, obrzęk języka, nudności, świąd, pokrzywka, przebarwienia skórne, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka, podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze, podwyższenie temperatury ciała, przyspieszony rytm serca i obniżenie saturacji – każde z tych działań niepożądanych występowało u 0,7% pacjentów. Reakcje nadwrażliwości zgłoszono u 60,6% pacjentów, anafilaksję u 2,8% oraz IAR u 39,4% pacjentów. Łącznie 4,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Nexviadyme w badaniach klinicznych przerwało leczenie na stałe; po 2,8% pacjentów przerwało leczenie ze względu na wystąpienie następujących zdarzeń uznanych za związane z zastosowaniem produktu leczniczego Nexviadyme: trudności w oddychaniu, dyskomfort w klatce piersiowej, zawroty głowy, kaszel, nudności, nagłe zaczerwienienie, przekrwienie oczu, pokrzywka i rumień.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania >5%) były świąd (13,4%), nudności (12%), ból głowy (10,6%), wysypka (10,6%), pokrzywka (8,5%), dreszcze (7,7%), zmęczenie (7,7%) i rumień (5,6%).

W zbiorczej analizie bezpieczeństwa obejmującej dane z 4 badań klinicznych (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO i LTS13769/NEO-EXT) uwzględniono łącznie 142 pacjentów (118 dorosłych i 24 dzieci (1 dziecko bezpośrednio włączone do fazy kontynuacyjnej Badania 1 prowadzonego metodą otwartej próby)) leczonych produktem leczniczym Nexviadyme. W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme, pochodzące ze zbiorczej analizy danych z badań klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ze względu na niewielką populację pacjentów działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 pacjentów, jest klasyfikowane jako częste. W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme, pochodzące ze zbiorczej analizy danych z badań klinicznych (N=142)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Termin preferowany
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często Często	Nadwrażliwość Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często Często Często Często Niezbyt często	Ból głowy Zawroty głowy Drżenie Senność Uczucie pieczenia Parestezje
Zaburzenia oka	Często Często Często Często Niezbyt często	Przekrwienie oczu Przekrwienie spojówek Świąd oka Obrzęk powiek Zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca	Często Niezbyt często	Tachykardia Dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Często Często Często Często Często Często	Nadciśnienie tętnicze Nagłe zaczerwienienie Niedociśnienie tętnicze Sinica Uderzenia gorąca Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często	Kaszel Duszność Trudności w oddychaniu Podrażnienie gardła Ból jamy ustnej i gardła Przyspieszenie oddechu Obrzęk krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często	Nudności Biegunka Wymioty Obrzęk wargi Obrzęk języka Ból brzucha Ból w nadbrzuszu Niestrawność Niedoczulica jamy ustnej Parestezje w jamie ustnej Zaburzenia połykania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Bardzo często Często Często	Świąd Wysypka Pokrzywka Rumień

	Często Często Często Często Często Niezbyst często Niezbyst często	Rumień dłoni Nadmierna potliwość Wysypka rumieniowa Wysypka ze świądem Łuszczenie skóry Obrzęk naczynioruchowy Przebarwienia skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Często Często Często	Skurcze mięśni Ból mięśni Ból kończyny Bóle w okolicy lędźwiowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często	Zmęczenie Dreszcze Dyskomfort w klatce piersiowej Ból Objawy grypopodobne Ból w miejscu infuzji Gorączka Osłabienie Obrzęk twarzy Uczucie zimna Uczucie gorąca Ospalność Ból twarzy Hipertermia Wynaczynienie w miejscu infuzji Ból stawu w miejscu infuzji Wysypka w miejscu infuzji Reakcja w miejscu infuzji Pokrzywka w miejscu infuzji Miejscowy obrzęk Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często Często Często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często	Podwyższone ciśnienie tętnicze Obniżenie saturacji Podwyższenie temperatury ciała Przyspieszenie rytmu serca Nieprawidłowe szmery oddechowe Zwiększenie aktywności dopełniacza Zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane związane z leczeniem, które uważa się za potencjalnie związane z awalglukozydazą alfa według przesłanek biologicznych, na podstawie ChPL alglukozydazy alfa.

W badaniu porównawczym EFC14028/COMET, 100 pacjentów z LOPD (późna postać choroby Pompego) w wieku od 16 do 78 lat, niestosujących wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej, leczono albo produktem leczniczym Nexviadyme (n=51) w dawce 20 mg/kg mc., albo alglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. (n=49). Podczas fazy z aktywną kontrolą prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby przez okres 49 tygodni, ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme i u 6,1% pacjentów leczonych alglukozydazą alfa. Łącznie 8,2% pacjentów otrzymujących alglukozydazę alfa w badaniu przerwało leczenie na stałe z powodu działań niepożądanych; żaden z pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Nexviadyme nie przerwał leczenia na stałe. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (z częstością występowania >5%) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme były: ból głowy, nudności, świąd, pokrzywka i zmęczenie.

Wśród 95 pacjentów, którzy rozpoczęli okres leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej badania EFC14028/COMET, 51 pacjentów kontynuowało leczenie produktem leczniczym Nexviadyme i 44 pacjentów zmieniło leczenie z alglukozydazy alfa na produkt leczniczy Nexviadyme.

W okresie leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej, ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 3 (5,8%) pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania oraz u 3 (6,8%) pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) u pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania były nudności, dreszcze, rumień, świąd i pokrzywka. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) u pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme były świąd, wysypka, bóle głowy, nudności, dreszcze, zmęczenie i pokrzywka.

Nie zgłoszono działań niepożądanych ani IAR u dodatkowego dziecka bezpośrednio włączonego do fazy kontynuacyjnej badania prowadzonego metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość (w tym anafilaksja)

Na podstawie danych ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa, u 86/142 (60,6%) pacjentów wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym u 7/142 (4,9%) pacjentów, którzy zgłosili ciężkie reakcje nadwrażliwości, i u 4/142 (2,8%) pacjentów, u których wystąpiła anafilaksja. Niektóre z reakcji nadwrażliwości były IgE-zależne. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych anafilaksji należały: obrzęk języka, niedociśnienie tętnicze, hipoksja, trudności w oddychaniu, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uogólniony obrzęk, uogólnione zaczerwienienie, uczucie gorąca, kaszel, zawroty głowy, dyzartia, ucisk w gardle, dysfagia, nudności, zaczerwienienie dłoni, obrzęk dolnej wargi, osłabienie szmerów oddechowych, zaczerwienienie stóp, obrzęk języka, swędzenie dłoni i stóp oraz zmniejszenie saturacji. Do objawów ciężkich reakcji nadwrażliwości należały obrzęk języka, niewydolność oddechowa, trudności w oddychaniu, uogólniony obrzęk, rumień, pokrzywka i wysypka.

Reakcje związane z infuzją (IAR)

Na podstawie danych ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa, IAR zgłoszono u około 56/142 (39,4%) pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w badaniach klinicznych. Ciężkie IAR zgłoszono u 6/142 (4,2%) pacjentów i do objawów należały: trudności w oddychaniu, hipoksja, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniony obrzęk, obrzęk języka, dysfagia, nudności, rumień, pokrzywka i podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze. Do IAR zgłoszonych u więcej niż 1 pacjenta należały: trudności w oddychaniu, dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, kaszel, obniżenie saturacji, podrażnienie gardła, niestrawność, nudności, wymioty, biegunka, obrzęk wargi, obrzęk języka, rumień, rumień dłoni, wysypka, wysypka rumieniowa, świąd, pokrzywka, nadmierna potliwość, łuszczenie skóry, przekrwienie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze, częstoskurcz, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, uczucie pieczenia, ból (w tym ból kończyny, ból w nadbrzuszu, ból jamy ustnej i gardła i ból w okolicy łędźwiowej), senność, ospałość, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, nagłe zaczerwienienie, uczucie gorąca lub zimna, sinica i błądność. Większość IAR miała przebieg łagodny do umiarkowanego.

W badaniu porównawczym EFC14028/COMET mniejsza liczba pacjentów z LOPD w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa zgłosiła co najmniej 1 IAR (13/51 [25,5%]) w porównaniu z grupą otrzymującą alglukozydazę alfa (16/49 [32,7%]). Ciężkie IAR nie zostały zgłoszone u pacjentów w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa, a zgłoszono je u 2 pacjentów w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa (zawroty głowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, duszność, zimne poty i dreszcze). Do najczęściej zgłaszanych IAR pojawiających się w trakcie leczenia (u >2 pacjentów) w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa należały: świąd (7,8%) i pokrzywka (5,9%), a w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa – nudności (8,2%), świąd (8,2%) i nagłe zaczerwienienie (6,1%). Większość IAR zgłoszonych u 7 (13,7%) pacjentów w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa i u 10 (20,4%) pacjentów w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa miało łagodne nasilenie.

W okresie leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej, IAR zgłaszano u 12 (23,5%) pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania; do IAR zgłaszanych u więcej niż 1 pacjenta należały: nudności, dreszcze, rumień, świąd, gorączka, pokrzywka, wysypka i przekrwienie oczu. IAR zgłaszano u 22 (50%) pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme; do IAR zgłaszanych u więcej niż 1

pacjenta należały: świąd, ból głowy, wysypka, nudności, dreszcze, zmęczenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu, uczucie zimna, dyskomfort w klatce piersiowej, rumień, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, łuszczenie skóry, uczucie pieczenia, obrzęk warg i obrzęk języka. Liczba IAR w obu grupach zmniejszała się z upływem czasu.

Immunogenność

Częstość występowania ADA przeciw awalglukozydazie alfa u pacjentów z chorobą Pompego leczonych produktem leczniczym Nexviadyme przedstawiono w Tabeli 3. Mediana czasu do wystąpienia serokonwersji wynosiła 8,3 tygodnia.

U nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów występowanie IAR obserwowano zarówno w grupie pacjentów z obecnymi ADA, jak i w grupie bez obecności ADA. W miarę zwiększania się mian ADA klasy IgG obserwowano zwiększającą się częstość występowania IAR i reakcji nadwrażliwości. U nieleczonych wcześniej pacjentów zaobserwowano zależność polegającą na zwiększeniu częstości występowania IAR wraz ze zwiększaniem się mian ADA, przy czym największą częstość występowania IAR (69,2%) zgłoszono u pacjentów z największym zakresem maksymalnej wartości miana ADA $\geq 12\ 800$, w porównaniu z częstością 33,3% u pacjentów ze średnią wartością miana ADA 1600-6400, 14,3% u pacjentów z niską wartością miana ADA 100-800 i 33,3% u pacjentów bez wykrywanych ADA. U dorosłych pacjentów, którzy stosowali wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ), częstość występowania IAR i nadwrażliwości była większa, jeśli w trakcie leczenia powstały u nich ADA, w porównaniu z tymi, u których ich nie wykryto. Anafilaksja wystąpiła u jednego (1) nieleczzonego wcześniej pacjenta i u 2 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni. Występowanie IAR było podobne u dzieci i młodzieży z wykrywalnymi i niewykrywalnymi ADA. W grupie dzieci i młodzieży wystąpił jeden przypadek reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym EFC14028/COMET, u 81 z 96 (84,4%) pacjentów w trakcie leczenia powstały ADA. Większość pacjentów wytworzyło miana ADA w zakresie od niskiego do średniego, a u 7 pacjentów opisano wysokie miana przeciwciał (ang. *high sustained antibody titer*, HSAT) przeciw produktowi leczniczemu Nexviadyme. Ocena reaktywności krzyżowej ADA w 49 tygodniu wykazała, że u pacjentów powstają przeciwciała wykazujące reaktywność krzyżową z alglukozydazą alfa, produkt leczniczy Nexviadyme wykryto u 3 (5,9%) pacjentów. U pacjentów z wysokim mianem obserwowano zmienny wpływ na farmakokinetykę, farmakodynamikę (PK/PD) i pomiary skuteczności, jednak u większości pacjentów nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu ADA na skuteczność (patrz punkt 5.2).

Tabela 3 – Częstość powstawania ADA w trakcie leczenia w populacjach pacjentów z LOPD i IOPD

	Nexviadyme			
	Nieleczeni wcześniej pacjenci ADA przeciw awalglukozydazie alfa ^a	Pacjenci wcześniej leczeni ^b ADA przeciw awalglukozydazie alfa		
		Dorośli	Dzieci i młodzież	Dzieci i młodzież
		20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie	20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie	40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA przed rozpoczęciem leczenia	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
ADA pojawiające się w trakcie leczenia	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)

Przeciwciała neutralizujące				
Oba typy przeciwciał neutralizujących	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Wyłącznie aktywność enzymu hamującego	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Wyłącznie zahamowanie wychwyty enzymu	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a W tym dwóch pacjentów z grupy dzieci i młodzieży

^b Pacjenci leczeni wcześniej otrzymywali alglukozydazę alfa przed lub w trakcie badania klinicznego w okresie 0,9-9,9 lat w grupie pacjentów dorosłych i 0,6-11,8 lat w grupie dzieci i młodzieży.

^c Nie określono

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (19 dzieci z IOPD w wieku 1-12 lat (średni wiek 6,8 roku) i dwóch pacjentów w wieku 9 i 16 lat z LOPD) były podobne do zgłoszonych u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nadmierna szybkość infuzji produktu leczniczego Nexviadyne może spowodować uderzenia gorąca. W badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży stosowano dawki do 40 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie i nie zidentyfikowano żadnych szczególnych objawów podmiotowych i przedmiotowych po podaniu większych dawek. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Przewód pokarmowy i metabolizm - enzymy, kod ATC: A16AB22

Mechanizm działania

Awalglukozydaza alfa jest rekombinowaną ludzką kwaśną α -glukozydazą (rhGAA), która stanowi egzogenne źródło kwaśnej alfa-glukozydazy (ang. *acid alpha-glucosidase*, GAA). Awalglukozydaza jest zmodyfikowaną cząsteczką alglukozydazy alfa, w której około 7 cząsteczek heksamannozy – każda zawierająca 2 końcowe reszty mannozo-6-fosforanu (bis-M6P) – jest sprzężonych z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na alglukozydazie alfa. Awalglukozydaza alfa charakteryzuje się 15-krotnie większą zawartością reszt mannozo-6-fosforanu (M6P) niż alglukozydaza alfa. Wykazano, że cząsteczka GAA wiąże się z receptorami M6P na powierzchni komórek za pośrednictwem znajdujących się na niej grup węglowodanowych, po czym jest internalizowana i

transportowana do lizosomów, w których ulega rozszczepianiu proteolitycznemu prowadzącemu do zwiększenia jej aktywności enzymatycznej w procesie rozkładu glikogenu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z LOPD

Badanie 1, EFC14028/COMET, było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym mającym na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexviadyme i alglukozydazy alfa u 100 wcześniej nieleczonych pacjentów z LOPD w wieku od 16 do 78 lat w chwili rozpoczęcia leczenia. Pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1, w zależności od wyjściowej wartości natężonej pojemności życiowej (ang. *Forced Vital Capacity*, FVC), płci, wieku i kraju pochodzenia do grupy pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Nexviadyme lub alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. raz dwa tygodnie przez 12 miesięcy (49 tygodni).

Badanie 1 obejmowało fazę kontynuacyjną leczenia prowadzonego metodą otwartej próby, w którym wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej alglukozydazę alfa zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme i kontynuowali leczenie do co najmniej 145 tygodnia. Ogółem 95 pacjentów rozpoczęło fazę leczenia prowadzonego metodą otwartej próby (51 z grupy przyjmującej produkt leczniczy Nexviadyme i 44 z grupy otrzymującej alglukozydazę alfa). Dodatkowe dziecko zostało włączone bezpośrednio do fazy kontynuacyjnej leczenia produktem leczniczym Nexviadyme.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu 1 była zmiana FVC wyrażonej w % wartości należnej mierzonej w pozycji stojącej po 12 miesiącach (w chwili upływu 49. tygodni) w stosunku do stanu wyjściowego. W chwili upływu 49. tygodni średnia zmiana, obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) (błąd standardowy [ang. *standard error*, (SE)], FVC wyrażonej w % wartości należnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme i alglukozydazą alfa wynosiła odpowiednio 2,89% (0,88) i 0,46% (0,93). Istotna klinicznie, obliczona metodą LS średnia różnica wynosząca 2,43% (95% CI: -0,13, 4,99) FVC wyrażonej w % wartości należnej pomiędzy pacjentami otrzymującymi produkt leczniczy Nexviadyme a pacjentami otrzymującymi alglukozydazę alfa przekroczyła określony wcześniej margines co najmniej równoważności wynoszący -1,1 i spełniła kryterium statystyczne stwierdzenia co najmniej równoważności ($p=0,0074$). W badaniu nie wykazano istotności statystycznej w analizie przewagi jednego ze sposobów leczenia nad drugim ($p=0,0626$) i testowanie drugorzędowych punktów końcowych wykonywano bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 4.

W przypadku pacjentów, którzy zmienili leczenie z alglukozydazy alfa na produkt leczniczy Nexviadyme po 49 tygodniu, średnia zmiana FVC wyrażonej w % wartości należnej (obliczona metodą LS) przewidywanej od 49 tygodnia do 145 tygodnia wynosiła 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32, 2,95). Stabilizacja przewidywanej FVC wyrażonej w % wartości należnej została utrzymana w grupie przyjmującej alglukozydazę alfa po zmianie na produkt leczniczy Nexviadyme, na poziomie wartości podobnych do wartości w grupie przyjmującej produkt leczniczy Nexviadyme w 145 tygodniu. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w grupie przyjmującej produkt leczniczy Nexviadyme, nastąpiła poprawa w FVC wyrażonej w % wartości należnej w porównaniu do stanu wyjściowego.

Tabela 4 – Średnia zmiana FVC wyrażonej w % wartości należnej mierzonej w pozycji stojącej po 49. tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (obliczona metodą LS)

		Nexviadyme (n=51)	Alglukozydaza alfa (n=49)
Nateżona pojemność życiowa wyrażona w % wartości należnej w pozycji stojącej			
Wartość wyjściowa przed leczeniem	Średnia (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Tydzień 13	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej obliczona metodą LS (SE)	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Tydzień 25	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej obliczona metodą LS (SE)	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Tydzień 37	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej obliczona metodą LS (SE)	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Tydzień 49	Średnia (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Oszacowana zmiana po 49. tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (MMRM)	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej obliczona metodą LS (SE)	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Oszacowana różnica pomiędzy grupami w zmianie po 49. tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (MMRM)	Średnia obliczona metodą LS (95% CI)	2,43 ^a (-0,13, 4,99)	
	Wartość p ^b	0,0074	
	Wartość p ^c	0,0626	

MMRM: model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed Model Repeated Measure*, MMRM).

^a Model opracowany na podstawie modelu MMRM obejmuje wyjściową wartość FVC wyrażoną jako % wartości należnej (w postaci ciągłej), płeć, wiek (w latach, w stanie wyjściowym), grupę terapeutyczną, wizytę, czynnik interakcji pomiędzy grupami terapeutycznymi a wizytami jako składowe stałe.

^b Margines równoważności -1,1%

^c Nie uzyskano spełnienia kryterium przewagi jednego ze sposobów leczenia nad drugim

Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu 1 była zmiana całkowitego dystansu marszu w ciągu 6 minut (test 6-minutowego marszu, ang. *6-minute Walk Test*, 6MWT) po 12 miesiącach (49 tygodni) w stosunku do stanu wyjściowego. Po 49. tygodniach średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) w 6MWT u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme i alglukozydazą alfa wynosiła odpowiednio 32,21 m (9,93) i 2,19 m (10,40). Na podstawie średniej różnicy obliczonej metodą LS, wynoszącej 30,01 m (95% CI: 1,33, 58,69) wykazano poprawę w liczbach bezwzględnych po zastosowaniu produktu leczniczego Nexviadyme w porównaniu z alglukozydazą alfa. Wyniki analizy 6MWT przedstawiono w Tabeli 5.

W przypadku pacjentów, którzy zmienili leczenie z alglukozydazy alfa na produkt leczniczy Nexviadyme po 49 tygodniu, średnia zmiana LS w 6MWT (odległość pokonana w metrach) z tygodnia 49 w porównaniu do 145 tygodnia wynosiła -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2, 18,7. W 145 tygodniu zaobserwowano stabilizację w 6MWT w grupie po zmianie z alglukozydazy alfa na produkt

lecniczy Nexviadyme. W grupie uczestników przyjmujących produkt leczniczy Nexviadyme zaobserwowano poprawę w porównaniu do stanu wyjściowego.

Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były: maksymalne ciśnienie wdechowe (ang. *Maximal Inspiratory Pressure*, MIP), maksymalne ciśnienie wydechowe (ang. *Maximal Expiratory Pressure*, MEP), sumaryczny wynik punktowy w teście z wykorzystaniem dynamometru ręcznego (ang. *Hand-held dynamometry*, HHD), łączny wynik w szybkim teście funkcji motorycznych (ang. *quick motor function test*, QMFT) i wynik oceny z użyciem kwestionariusza SF-12 (kwestionariusz oceniający jakość życia zależną od stanu zdrowia, z uwzględnieniem oddzielnych punktacji oceny stanu fizycznego i psychicznego). Wyniki analizy tych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 5.

U nieleczonych wcześniej pacjentów z LOPD w wieku od 16 do 78 lat, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Nexviadyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnia procentowa (SD) zmiana stężenia tetrasacharydów heksozowych w moczu, w 49 tygodniu w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła odpowiednio -53,90% (24,03), co utrzymywało się do 145 tygodnia na poziomie -53,35% (72,73) u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Nexviadyme. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie alglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnia procentowa (SD) zmiana stężenia tetrasacharydów heksozowych w moczu w 49 tygodniu w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -10,8% (32,33), a następnie zmniejszyła się do -48,04% (41,97) w 145 tygodniu po zmianie z alglukozydazy alfa na produkt leczniczy Nexviadyme.

Tabela 5 – Średnia zmiana dodatkowych, drugorzędowych punktów końcowych po 49 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (obliczona metodą LS)

Punkt końcowy	Nexviadyme Średnia zmiana obliczona metodą LS (SE)	Alglukozydaza alfa Średnia zmiana obliczona metodą LS (SE)	Średnia różnica obliczona metodą LS (95% CI)
Dystans w teście 6-minutowego marszu (6MWT) (w metrach) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Maksymalne ciśnienie wdechowe (MIP) (% wartości należnej) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Maksymalne ciśnienie wydechowe (% wartości należnej) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Sumaryczny wynik punktowy w teście z wykorzystaniem dynamometru ręcznego (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Łączny wynik w szybkim teście funkcji motorycznych (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Kwestionariusz jakości życia zależnej od stanu zdrowia (SF-12)	Ocena punktowa PCS ^d : 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13, 3,67)
	Ocena punktowa MCS ^e : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46, 5,69)

^a W modelu MMRM do oceny dystansu 6MWT dokonuje się korekty uwzględniającej FVC wyjściowy wyrażony jako % wartości należnej i wyjściowy 6MWT (dystans pokonany w metrach), wiek (w latach, w stanie

wyjściowym), płeć, grupę terapeutyczną, wizytę i czynnik interakcji pomiędzy leczeniem a wizytą jako składowe stałe.

^b Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE) po 13, 25 i 37 tygodniach wynosiła odpowiednio 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) i 28,43 (9,06) w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa i odpowiednio 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) i 15,49 (9,48) w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa.

^c Analiza wrażliwości post hoc z wyłączeniem 4 pacjentów (po 2 w każdej z grup terapeutycznych) z ponadfizjologicznymi wyjściowymi wartościami MIP i MEP.

^d Sumaryczna punktacja oceny komponentu fizycznego.

^e Sumaryczna punktacja oceny komponentu psychicznego.

W prowadzonym metodą otwartej próby, niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów z LOPD na podstawie FVC wyrażonej jako % wartości należnej i 6MWT stwierdzono utrzymywanie się skuteczności długotrwałego leczenia awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez okres do 6 lat.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z IOPD

Badanie 2, ACT14132/mini-COMET, było wieloetapowym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem fazy 2 z udziałem dzieci z IOPD (w wieku 1-12 lat), u których wykazano albo pogorszenie stanu klinicznego, albo nie uzyskano optymalnej odpowiedzi klinicznej w okresie leczenia alglukozydazą alfa i które w badaniu otrzymały w kohorcie powtarzane zwiększane dawki produktu leczniczego Nexviadyme. Do badania włączono łącznie 22 pacjentów; kohorta 1 liczyła 6 pacjentów, u których wykazano pogorszenie stanu klinicznego – otrzymywali oni dawkę 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 25 tygodni, kohorta 2 liczyła 5 pacjentów, u których wykazano pogorszenie stanu klinicznego – otrzymywali oni dawkę 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 25 tygodni, a kohorta 3 liczyła 11 pacjentów, u których nie uzyskano optymalnej odpowiedzi klinicznej – otrzymywali oni albo produkt leczniczy Nexviadyme w dawce 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 25 tygodni (5 pacjentów), albo alglukozydazę alfa w stałej dawce sprzed badania (w zakresie od 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie do 40 mg/kg mc. raz na tydzień) przez 25 tygodni (6 pacjentów).

Podstawowym celem badania 2 była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Nexviadyme. Celem drugorzędowym było określenie skuteczności produktu leczniczego Nexviadyme. Na podstawie uzyskanych danych wykazano stabilizację lub poprawę punktów końcowych dotyczących skuteczności według skali oceniającej umiejętności motoryki dużej-88 (ang. *Gross Motor Function Measure*, GMFM-88), szybkiego testu funkcji motorycznych (QMFT), oceny niepełnosprawności w chorobie Pompego u dzieci i młodzieży (Pompe-PEDI), wyników z-score masy lewej komory (ang. *left ventricular mass*, LVM), pomiarów położenia powiek u pacjentów z wcześniejszym nasileniem lub niewystarczającą kontrolą choroby podczas stosowania alglukozydazy alfa. Wynik leczenia był bardziej widoczny po zastosowaniu dawki 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w porównaniu z dawką 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. U dwojga z sześciorga pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (kohorta 1) stwierdzono dalsze pogorszenie stanu klinicznego i zwiększono stosowaną dawkę z 20 do 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w odpowiednio 55 i 61 tygodniu. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, utrzymano tę dawkę przez cały okres badania bez dalszego pogorszenia stanu klinicznego.

U dzieci i młodzieży z IOPD (w wieku <18 lat) leczonych produktem leczniczym Nexviadyme w dawce 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, u których stwierdzono albo pogorszenie stanu klinicznego (kohorta 2), albo nie osiągnięto optymalnej odpowiedzi klinicznej (kohorta 3) w trakcie leczenia alglukozydazą alfa, średnia procentowa zmiana (SD) stężenia tetrasacharydów heksozowych w moczu po 6 miesiącach w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła odpowiednio -40,97% (16,72) i -37,48% (17,16). U pacjentów z wcześniejszym nasileniem choroby podczas leczenia produktem leczniczym Nexviadyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie średnia procentowa zmiana (SD) wynosiła 0,34% (42,09).

Długoterminowe efekty leczenia produktem leczniczym Nexviadyme oceniano u 10 pacjentów po 49 tygodniach, u 8 pacjentów po 73 tygodniach i u 3 pacjentów po 97 tygodniach. U pacjentów z IOPD

z wcześniejszym pogorszeniem choroby w trakcie stosowania awalglukozydazy alfa skuteczność oceniana na podstawie swoistych wskaźników nasilania się choroby, w tym oceny funkcji motorycznych, masy lewej komory serca i pomiarów pozycji powiek, utrzymywała się przez okres do 2 lat.

Dzieci i młodzież

Leczenie produktem leczniczym Nexviadyme zastosowano u dziewiętnastorga dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat z IOPD, leczonych wcześniej awalglukozydazą alfa (patrz punkty 4.2 i 4.8), oraz u dwóch pacjentów w wieku 9 i 16 lat z LOPD.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Nexviadyme w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Pompego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Rejestr choroby Pompego

Zachęca się pracowników fachowego personelu medycznego do zgłaszania pacjentów z chorobą Pompego do Rejestru znajdującego się na stronie www.registrynxt.com. W tym Rejestrze dane pacjentów są gromadzone anonimowo. Celem „Rejestru choroby Pompego” jest przyczynianie się do poszerzenia wiedzy o chorobie Pompego i kontrolowanie reakcji pacjentów na enzymatyczną terapię zastępczą w podstawowym celu, jakim jest osiągnięcie poprawy stanu klinicznego tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z późną postacią choroby Pompego (LOPD)

Farmakokinetykę awalglukozydazy alfa oceniano w analizie populacyjnej obejmującej 75 pacjentów z LOPD w wieku od 16 do 78 lat, którzy otrzymywali awalglukozydazę alfa w dawce od 5 do 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

Pacjenci z wczesną postacią choroby Pompego (IOPD)

Farmakokinetyka awalglukozydazy alfa została scharakteryzowana u 16 pacjentów w wieku od 1 do 12 lat, którym podawano awalglukozydazę alfa; grupa ta obejmowała 6 pacjentów leczonych dawką 20 mg/kg mc. i 10 pacjentów leczonych dawką 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Wszyscy pacjenci byli po wcześniejszym leczeniu.

Wchłanianie

U pacjentów z LOPD, którym podawano dawkę 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w 4-godzinnej infuzji dożylniej, średnie wartości C_{max} i AUC_{2W} wynosiły odpowiednio 273 µg/ml (24%) i 1220 µg·h/ml (29%).

U pacjentów z IOPD, którym podawano dawkę 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w 4-godzinnej infuzji dożylniej i dawkę 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w 7-godzinnej infuzji dożylniej, średnie C_{max} wynosiło od 175 do 189 µg/ml w przypadku dawki 20 mg/kg mc. i od 205 do 403 µg/ml w przypadku dawki 40 mg/kg mc. Średnie AUC_{2W} wynosiło od 805 do 923 µg·h/ml w przypadku dawki 20 mg/kg mc. i od 1720 do 2630 µg·h/ml w przypadku dawki 40 mg/kg mc.

Dystrybucja

U pacjentów z LOPD na podstawie typowego populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PK) przewidywana objętość dystrybucji awalglukozydazy alfa w kompartmentcie centralnym wynosi 3,4 l.

U pacjentów z IOPD leczonych awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 3,5 do 5,4 l.

Eliminacja

U pacjentów z LOPD klirens liniowy przewidywany na podstawie typowego populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PK) wynosił 0,87 l/h. Po podawaniu dawki 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,55 godziny.

U pacjentów z IOPD leczonych awalglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. co dwa tygodnie średni klirens wynosił od 0,53 do 0,70 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od 0,60 do 1,19 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na awalglukozydazę alfa ulegała zwiększeniu w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie od 5 do 20 mg/kg mc. u pacjentów z LOPD i od 20 do 40 mg/kg mc. u pacjentów z IOPD. Nie zaobserwowano kumulacji po dawkowaniu raz na dwa tygodnie.

Immunogenność

W badaniu 1, EFC14028/COMET, u 95,2% (59 z 62 pacjentów) otrzymujących produkt leczniczy Nexviadyme w trakcie leczenia pojawiły się ADA. Biorąc pod uwagę zmienność odpowiedzi na ADA, u pacjentów w 49 tygodniu nie wykazano wyraźnego trendu w zakresie maksymalnego miana ADA i wpływu na farmakokinetykę.

Szczególne grupy pacjentów

W analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z LOPD wykazano, że masa ciała, wiek i płeć nie wywierały istotnego wpływu na farmakokinetykę awalglukozydazy alfa.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki awalglukozydazy alfa u pacjentów zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnego badania wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę awalglukozydazy alfa. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej danych dotyczących 75 pacjentów z LOPD otrzymujących lek w dawce 20 mg/kg mc., w tym 6 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (wyjściowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego: od 60 do 89 ml/min), nie obserwowano istotnego wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na awalglukozydazę alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, w których uwzględniano punkty końcowe oceny bezpieczeństwa farmakologicznego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Awalglukozydaza alfa nie wywierała działań niepożądanych w badaniu wpływu na płodność samców i samic myszy, gdy podawano ją w dawce do 50 mg/kg mc. dożylnie co drugi dzień (9,4 razy większe AUC niż wartość uzyskiwana u pacjentów z LOPD w stanie stacjonarnym, podczas stosowania zalecanej dawki 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie) (patrz punkt 4.6).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u myszy podawanie awalglukozydazy w największej dawce 50 mg/kg mc./dobę (17 razy większe AUC niż wartość uzyskiwana u pacjentów z LOPD w stanie stacjonarnym, podczas stosowania zalecanej dawki 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie) prowadziło do zwiększenia utraty zarodków po implantacji i średniej liczby resorpcji na późnym etapie. Nie stwierdzono wpływu dawki 20 mg/kg mc./dobę (4,8 razy większe AUC niż jego wartość uzyskiwana u pacjentów z LOPD w stanie stacjonarnym, podczas stosowania zalecanej dawki

20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie). Awalglukozydaza alfa nie przechodziła przez łożysko u myszy, co wskazuje na to, że wpływ dawki 50 mg/kg mc./dobę na zarodki i płody wiązał się z toksycznością u matki związaną z odpowiedzią immunologiczną. Nie obserwowano deformacji ani zmian rozwojowych.

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików nie obserwowano działań niepożądanych podczas podawania awalglukozydazy alfa w dawce do 100 mg/kg mc./dobę dożylnie (91 razy większe AUC niż wartość uzyskiwana u pacjentów z LOPD w stanie stacjonarnym, podczas stosowania zalecanej dawki 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie).

W badaniu toksycznego wpływu leczenia na rozwój przed- i pourodzeniowy u myszy nie stwierdzono działań niepożądanych podczas podawania awalglukozydazy alfa co drugi dzień. Dawka NOAEL (ang. *No-observed-adverse-effect-level*) w odniesieniu do reprodukcji u samic oraz żywotności i rozwoju u potomstwa wynosiła 50 mg/kg mc. dożylnie co drugi dzień.

U młodych myszy awalglukozydaza alfa była ogólnie dobrze tolerowana podczas podawania przez 9 tygodni w dawkach do 100 mg/kg mc. dożylnie co dwa tygodnie (w przybliżeniu od 2 do 5 razy większe AUC niż wartość uzyskiwana u pacjentów z IOPD w stanie stacjonarnym, podczas stosowania zalecanej dawki 40 mg/kg mc. co dwa tygodnie). Jednak nawet najwyższa dawka oceniana w badaniach na młodych zwierzętach nie wystarcza do wykluczenia potencjalnego ryzyka u pacjentów z IOPD otrzymujących dawkę 40 mg/kg mc. na podstawie marginesu ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Glicyna
Mannitol
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 4 lata

Rekonstruowany produkt leczniczy

Po rekonstrukcji, wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24-godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rekonstruowany produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie rozcieńczony natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Po rozcieńczeniu, wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną podczas stosowania w rozcieńczeniu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml, przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie przez 9 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), aby wciąż możliwa była infuzja. Wykonywać w warunkach aseptycznych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie 9 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), aby wciąż możliwa była infuzja.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 mg proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy elastomerowej), aluminiowym kapsłem zabezpieczającym oraz zrywalnym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera 1, 5, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rekonstytucja

Należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Liczbę fiolek do rekonstytucji należy określić na podstawie masy ciała pacjenta oraz zalecanego dawkowania: 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc.
 $\text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{dawka (mg/kg mc.)} = \text{dawka dla pacjenta (w mg)}$
 $\text{Dawka dla pacjenta (w mg)} \div \text{100 mg/fiolka} = \text{liczba fiolek do rekonstytucji}$
Jeśli liczba fiolek zawiera ułamek, należy zaokrąglić ją w górę do najbliższej liczby całkowitej.
Przykład: masa ciała pacjenta (16 kg) $\times$ dawka (20 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (320 mg).
320 mg $\div$ 100 mg/fiolkę = 3,2 fiolek – należy użyć 4 fiolek.
Przykład: masa ciała pacjenta (16 kg) $\times$ dawka (40 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (640 mg).
640 mg $\div$ 100 mg/fiolkę = 6,4 fiolek – należy użyć 7 fiolek.
2. Wyjąć liczbę fiolek potrzebną do wykonania infuzji z lodówki i odstawić na około 30 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej.
3. Zawartość każdej fiolek należy rekonstruować poprzez powolne wstrzyknięcie do każdej z nich 10,0 ml wody do wstrzykiwań (ang. *water for injections*, WFI). Z każdej fiolek zostanie uzyskane stężenie 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Należy unikać kierowania silnego strumienia wody do wstrzykiwań na proszek, a także unikać spieniania. W tym celu należy powoli, kroplami dodawać wodę do wstrzykiwań po wewnętrznej ściance fiolek, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Każdą fiolkę należy delikatnie przechylać i obracać, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Fiolek nie należy odwracać, wirować ani wstrząsać.
4. Należy sprawdzić fiolek z rekonstruowaną zawartością pod kątem obecności cząstek stałych i zmian barwy. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub zmian barwy roztworu podczas kontroli wzrokowej, nie należy używać rekonstruowanego produktu leczniczego. Należy poczekać na rozpuszczenie roztworu.

Rozcieńczenie

5. Rekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć w 5% wodnym roztworze glukozy do ostatecznego stężenia od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. W Tabeli 6 podano zalecaną całkowitą objętość roztworu do infuzji w przeliczeniu na masę ciała pacjenta.

6. Należy powoli pobrać do strzykawki objętość rekonstruowanego roztworu z każdej fiolki (obliczoną w przeliczeniu na masę ciała pacjenta).
7. Rekonstruowany roztwór należy powoli dodawać bezpośrednio do 5% roztworu glukozy. Należy unikać spieniania czy wstrząsania workiem infuzyjnym. Nie należy dopuścić do wprowadzenia powietrza do worka infuzyjnego.
8. Delikatnie odwrócić lub masować worek infuzyjny, aby wymieszać jego zawartość. Nie wstrząsać.
9. Aby uniknąć dostania się cząstek stałych, przypadkowo wprowadzonych podczas przygotowywania infuzji dożylniej, zaleca się podawanie produktu leczniczego Nexviadyme przez wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 µm i niskiej zdolności wiązania białek. Po zakończeniu infuzji zestaw infuzyjny należy przepłukać 5% wodnym roztworem glukozy.
10. Produktu leczniczego Nexviadyme nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie infuzyjnym.

Tabela 6: Przewidywane objętości roztworu do infuzji dożylniej produktu leczniczego Nexviadyme w dawkach 20 i 40 mg/kg mc., w przeliczeniu na masę ciała pacjenta

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Całkowita objętość infuzji dla dawki 20 mg/kg mc. (ml)	Całkowita objętość infuzji dla dawki 40 mg/kg mc. (ml)
od 1,25 do 5	50	50
od 5,1 do 10	50	100
od 10,1 do 20	100	200
od 20,1 do 30	150	300
od 30,1 do 35	200	400
od 35,1 do 50	250	500
od 50,1 do 60	300	600
od 60,1 do 100	500	1000
od 100,1 do 120	600	1200
od 120,1 do 140	700	1400
od 140,1 do 160	800	1600
od 160,1 do 180	900	1800
od 180,1 do 200	1000	2000

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Nexviadyme do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwymi krajowymi władzami rejestracyjnymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości na temat nadzoru immunologicznego oraz wspieranie prawidłowego i bezpiecznego podawania produktu w warunkach domowych.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Nexviadyme jest wprowadzony do obrotu, fachowy personel medyczny, który będzie przepisywał, wydawał i podawał produkt leczniczy, otrzyma następujący pakiet edukacyjny, który ma być rozpowszechniany przez odpowiednie jednostki:

- Poradnik dla pracowników fachowego personelu medycznego dotyczący nadzoru immunologicznego
- Poradnik wykonywania infuzji w domu dla pracowników fachowego personelu medycznego

Poradnik dla pracowników fachowego personelu medycznego dotyczący nadzoru immunologicznego powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Zalecenia dotyczące badań diagnostycznych:
 - Zdecydowanie zaleca się pobieranie próbek surowicy przed pierwszą infuzją.
 - Należy regularnie kontrolować miana przeciwciał immunoglobuliny G (IgG), a w przypadku braku odpowiedzi pacjentów na leczenie należy rozważyć wykonanie badania przeciwciał przeciwciał klasy IgG (ang. anti-drug antibody, ADA).
 - Można badać leczonych pacjentów pod kątem przeciwciał hamujących, jeśli odczuwają oni zmniejszenie korzyści klinicznych pomimo kontynuowania leczenia produktem leczniczym Nexviadyme.
 - U pacjentów z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej lub u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na produkt leczniczy Myozyme (α-glukozydaza alfa) należy rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym badania ADA immunoglobulin klasy IgG i immunoglobuliny E (IgE).
 - Wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych należy również rozważyć u pacjentów, u których występują umiarkowane/ciężkie lub nawracające reakcje związane z infuzją (IAR) wskazujące na reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne.
- Praktyczne aspekty wykonywania badań diagnostycznych i dane kontaktowe
 - Opis usług diagnostycznych: dostępne badania diagnostyczne, wskazania do ich wykonania, rodzaje próbek, częstość wykonywania badań, punkty czasowe pobierania próbek
 - Procedura badań diagnostycznych: schemat przedstawiający w skrócie kolejne etapy dla pracowników fachowego personelu medycznego zlecających usługi badań specjalistycznych

Poradnik wykonywania infuzji w domu dla pracowników fachowego personelu medycznego, który będzie służył jako dokument szkoleniowy dla pracowników fachowego personelu medycznego wykonujących infuzję w domu, powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Wymagania dotyczące infuzji w domu i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy
- Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania produktu leczniczego Nexviadyme, wszystkich etapów jego przygotowywania, rekonstytucji, rozcieńczania i podawania
- Ocena medyczna pacjenta przed podaniem infuzji w domu
- Informacje na temat objawów podmiotowych i przedmiotowych w przypadku reakcji związanych z infuzją oraz zalecane postępowanie w celu leczenia działań niepożądanych, jeśli wystąpią ich objawy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nexviadyme 100 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji awalglikozydazy alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg awalglikozydazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Glicyna
Mannitol
Polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka
5 fiolek
10 fiolek
25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Użyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Nexviadyme 100 mg proszek do przygotowania koncentratu
awalglukozydaza alfa
Podanie *iv.* po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

Sanofi B.V.-NL

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nexviadyme 100 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji awalglukozydaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nexviadyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nexviadyme
3. Jak stosować lek Nexviadyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nexviadyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nexviadyme i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Nexviadyme

Lek Nexviadyme zawiera enzym zwany awalglukozydazą alfa – zastępuje naturalny enzym zwany kwaśną alfa-glukozydazą (GAA), którego niedobór występuje u osób z chorobą Pompego.

W jakim celu stosuje się lek Nexviadyme

Lek Nexviadyme jest stosowany w leczeniu osób w każdym wieku z chorobą Pompego.

U pacjentów z chorobą Pompego występuje mała aktywność enzymu kwaśnej alfa-glukozydazy. Enzym ten pomaga kontrolować zawartość glikogenu (rodzaj węglowodanu) w organizmie. Glikogen jest źródłem energii, jednak u pacjentów z chorobą Pompego kumuluje się w różnych mięśniach, co prowadzi do ich uszkodzenia. Lek zastępuje brakujący enzym, dzięki czemu można zmniejszyć gromadzenie się glikogenu w organizmie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nexviadyme

Kiedy nie stosować leku Nexviadyme

Jeśli u pacjenta wystąpiły zagrażające życiu reakcje alergiczne (nadwrażliwości) na awalglukozydazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) i te reakcje wystąpiły ponownie po odstawieniu i ponownym zastosowaniu leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nexviadyme należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli leczenie lekiem Nexviadyme spowoduje wystąpienie:

- reakcji alergicznych, w szczególności anafilaksji (ciężka reakcja alergiczna) – objawy opisano poniżej w punkcie „Możliwe działania niepożądane”
- reakcji związanej z infuzją, podczas podawania leku pacjentowi lub w ciągu kilku następnych godzin – objawy opisano poniżej w punkcie „Możliwe działania niepożądane”

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk nóg lub rozległy obrzęk ciała. Lekarz zdecyduje, czy istnieje konieczność przerwania podawania infuzji leku Nexviadyme, a ponadto zastosuje odpowiednie leczenie. Lekarz zdecyduje także, czy pacjent będzie mógł nadal otrzymywać awalglukozydazę alfa.

Lek Nexviadyme a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie ma dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nexviadyme u kobiet w ciąży. Nie można stosować leku Nexviadyme w czasie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Pacjentka i lekarz prowadzący powinni zdecydować czy można zastosować lek Nexviadyme, jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Nexviadyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ wśród reakcji związanych z infuzją mogą wystąpić zawroty głowy, niedociśnienie i senność, lek może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu infuzji.

3. Jak stosować lek Nexviadyme

Lek Nexviadyme będzie podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Pompego.

Przed przyjęciem leku Nexviadyme pacjent może otrzymać inne leki, aby zmniejszyć pewne działania niepożądane. Do takich leków należą leki przeciwhistaminowe, sterydy i leki obniżające gorączkę (np. paracetamol).

Dawka leku Nexviadyme jest ustalana na podstawie masy ciała pacjenta. Będzie podawana raz na 2 tygodnie.

- Zalecana dawka leku Nexviadyme to 20 mg/kg masy ciała.

Infuzja domowa

Lekarz może rozważyć wykonywanie infuzji leku Nexviadyme w domu, jeśli będzie to bezpieczne i wygodne dla pacjenta. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane w trakcie infuzji leku Nexviadyme, pracownik personelu medycznego może przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Instrukcja prawidłowego stosowania

Lek Nexviadyme podaje się we wlewie kroplowym do żyły (w infuzji dożylniej). Jest dostarczany pracownikom fachowego personelu medycznego w postaci proszku, który miesza się z jałową wodą i rozcieńcza glukozą przed podaniem w infuzji.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nexviadyme

Nadmierna szybkość infuzji leku Nexviadyme może spowodować uderzenia gorąca.

Pominięcie zastosowania leku Nexviadyme

W przypadku pominięcia infuzji należy skontaktować się z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Nexviadyme

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent chce przerwać leczenie lekiem Nexviadyme. W razie przerwania leczenia objawy choroby mogą ulec nasileniu.

4. Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane najczęściej występują u pacjentów w trakcie podawania wlewu leku Nexviadyme lub wkrótce po jego zakończeniu. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją lub reakcja alergiczna. Przed podaniem infuzji, lekarz może podać pacjentowi odpowiednie leki, aby zapobiec tym reakcjom.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zazwyczaj miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Do objawów reakcji związanych z infuzją należą: dyskomfort w klatce piersiowej, podwyższone ciśnienie tętnicze, przyspieszenie rytmu serca, dreszcze, kaszel, biegunka, zmęczenie, ból głowy, objawy grypopodobne, nudności, wymioty, ból rąk i nóg, zaczerwienienie skóry, świąd skóry, wysypka i pokrzywka.

Reakcje alergiczne

Do objawów reakcji alergicznych należą: trudności z oddychaniem, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nagłe zaczerwienienie, kaszel, zawroty głowy, nudności, zaczerwienienie dłoni i stóp, świąd dłoni i stóp, obrzęk dolnej wargi i języka, zmniejszone nasycenie krwi tlenem i wysypka.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Nadwrażliwość
- Ból głowy
- Nudności
- Świąd skóry
- Wysypka

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna)
- Zawroty głowy
- Senność
- Drżenie
- Uczucie pieczenia
- Zaczerwienienie oczu
- Świąd oka
- Obrzęk powiek
- Przyspieszone bicie serca
- Nagłe zaczerwienienie
- Podwyższone ciśnienie tętnicze
- Obniżone ciśnienie tętnicze
- Zasinienie skóry i warg
- Uderzenia gorąca
- Bładość skóry
- Kaszel
- Trudności z oddychaniem
- Podrażnienie gardła
- Ból jamy ustnej i gardła
- Biegunka

- Wymioty
- Obrzęk wargi
- Obrzęk języka
- Ból brzucha
- Ból w nadbrzuszu
- Niestrawność
- Pokrzywka
- Zaczzerwienienie rąk
- Zaczzerwienienie skóry
- Czerwona wysypka
- Nadmierna potliwość
- Swędząca wysypka
- Łuszczenie skóry
- Skurcze mięśni
- Ból mięśni
- Bóle rąk i nóg
- Bóle w okolicy lędźwiowej
- Zmęczenie
- Dreszcze
- Gorączka
- Dyskomfort w klatce piersiowej
- Ból
- Objawy grypopodobne
- Ból w miejscu infuzji
- Zmniejszone nasycenie krwi tlenem
- Osłabienie
- Obrzęk twarzy
- Uczucie zimna lub gorąca

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zapalenie oczu
- Drętwienie lub mrowienie
- Łzawienie oczu
- Dodatkowe skurcze serca
- Przyspieszenie oddechu
- Obrzęk gardła
- Drętwienie ust, języka lub wargi
- Mrowienie ust, języka lub wargi
- Trudności w połykaniu
- Obrzęk skóry
- Przebarwienia skóry
- Ból twarzy
- Podwyższona temperatura ciała
- Wynaczynienie w miejscu infuzji
- Ból stawów w miejscu infuzji
- Wysypka w miejscu infuzji
- Odczyn w miejscu infuzji
- Świąd w miejscu infuzji
- Miejscowy obrzęk
- Obrzęk rąk i nóg
- Nieprawidłowe szmery oddechowe (świsty oddechowe)
- Badanie krwi pod kątem stanu zapalnego
- Zaburzenia czucia dotyku, bólu i temperatury
- Dyskomfort w jamie ustnej (w tym uczucie pieczenia wargi)

Zgłoszone działania niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do tych obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nexviadyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki:

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Roztwór po rekonstytucji:

Po rekonstytucji zaleca się natychmiastowe rozcieńczenie roztworu. Roztwór po rekonstytucji można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Roztwór po rozcieńczeniu:

Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie leku. Roztwór po rozcieńczeniu można przechowywać przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie przez 9 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nexviadyme

Substancją czynną leku jest awalglukozydaza alfa. Jedna fiolka zawiera 100 mg awalglukozydazy alfa. Po rekonstytucji roztwór zawiera 10 mg awalglukozydazy alfa na ml, a po rozcieńczeniu stężenie roztworu wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Pozostałe składniki to:

- Histrydyna
- Histrydyny chlorowodorek jednowodny
- Glicyna
- Mannitol
- Polisorbat 80

Jak wygląda lek Nexviadyme i co zawiera opakowanie

Awalglukozydaza alfa jest proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce (100 mg/fiolka). Każde opakowanie zawiera 1, 5, 10 lub 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Proszek o barwie białej do bladożółtej. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty. Roztwór po rekonstytucji należy rozcieńczyć.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rekonstytucja

Należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Liczbę fiolek do rekonstytucji należy określić na podstawie masy ciała pacjenta oraz zalecanego dawkowania: 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc.
Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (w mg).
Dawka dla pacjenta (w mg) podzielona przez 100 mg/fiolka = liczba fiolek do rekonstytucji.
Jeśli liczba fiolek będzie zawierała ułamek, należy zaokrąglić ją w górę do najbliższej liczby całkowitej.
Przykład: masa ciała pacjenta (16 kg) x dawka (20 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (320 mg). 320 mg podzielone przez 100 mg/fiolkę = 3,2 fiołki – należy użyć 4 fiołki.
Przykład: masa ciała pacjenta (16 kg) x dawka (40 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (640 mg).
640 mg podzielone przez 100 mg/fiolkę = 6,4 fiołki – należy użyć 7 fiolek.
2. Wyjąć liczbę fiolek potrzebną do wykonania infuzji z lodówki i odstawić na około 30 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej.
3. Zawartość każdej fiołki należy rekonstruować poprzez powolne wstrzyknięcie do każdej z nich 10,0 ml wody do wstrzykiwań (ang. *water for injections*, WFI). Z każdej fiołki zostanie uzyskane stężenie 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Należy unikać kierowania silnego strumienia wody do wstrzykiwań na proszek, a także unikać spieniania. W tym celu należy powoli, kroplami dodawać wodę do wstrzykiwań po wewnętrznej ścianie fiołki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Delikatnie przechylać i obracać każdą fiołkę. Fiołek nie należy odwracać, wirować ani wstrząsać.
4. Należy sprawdzić fiołki z rekonstruowaną zawartością pod kątem obecności cząstek stałych i zmian barwy. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub zmian barwy podczas bezpośredniej kontroli wzrokowej, nie należy używać roztworu. Należy poczekać na rozpuszczenie roztworu.

Rozcieńczanie

1. Rekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć w 5% wodnym roztworze glukozy do ostatecznego stężenia od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. W tabeli 1 podano zalecaną całkowitą objętość roztworu do infuzji w przeliczeniu na masę ciała pacjenta.
2. Należy powoli pobrać do strzykawki objętość rekonstruowanego roztworu z każdej fiolki (obliczoną w przeliczeniu na masę ciała pacjenta).
3. Rekonstruowany roztwór należy powoli dodawać bezpośrednio do 5% roztworu glukozy. Należy unikać spieniania czy wstrząsania workiem infuzyjnym. Nie należy dopuścić do wprowadzenia powietrza do worka infuzyjnego.
4. Delikatnie odwrócić lub masować worek infuzyjny, aby wymieszać jego zawartość. Nie wstrząsać.
5. Aby uniknąć dostania się cząstek stałych, przypadkowo wprowadzonych podczas przygotowywania infuzji dożylniej, zaleca się podawanie produktu leczniczego Nexviadyme przez wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 μ m i niskiej zdolności wiązania białek. Po zakończeniu infuzji zestaw infuzyjny należy przepłukać 5% wodnym roztworem glukozy.
6. Produktu leczniczego Nexviadyme nie należy podawać równocześnie z innymi lekami w tym samym zestawie infuzyjnym.

Tabela 1: Przewidywane objętości roztworu do infuzji dożylniej produktu leczniczego Nexviadyme w dawkach 20 i 40 mg/kg mc., w przeliczeniu na masę ciała pacjenta

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Całkowita objętość infuzji dla dawki 20 mg/kg mc. (ml)	Całkowita objętość infuzji dla dawki 40 mg/kg mc. (ml)
od 1,25 do 5	50	50
od 5,1 do 10	50	100
od 10,1 do 20	100	200
od 20,1 do 30	150	300
od 30,1 do 35	200	400
od 35,1 do 50	250	500
od 50,1 do 60	300	600
od 60,1 do 100	500	1000
od 100,1 do 120	600	1200
od 120,1 do 140	700	1400
od 140,1 do 160	800	1600
od 160,1 do 180	900	1800
od 180,1 do 200	1000	2000

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Infuzja domowa

Wlewy produktu leczniczego Nexviadyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują i u których w okresie kilku miesięcy nie wystąpiły umiarkowane lub ciężkie IAR. Decyzja o przeprowadzeniu infuzji domowych powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego. W ramach kwalifikacji pacjenta do otrzymywania infuzji domowych, należy wziąć pod uwagę jego choroby współistniejące i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z infuzjami domowymi. Należy rozważyć następujące kryteria:

- U pacjenta nie może występować żadna choroba, która w opinii lekarza mogłaby pogorszyć tolerancję infuzji.
- Stan kliniczny pacjenta został uznany za stabilny. Przed rozpoczęciem infuzji domowych należy przeprowadzić kompleksową ocenę stanu zdrowia pacjenta.
- Wymagane jest, aby pacjent przez kilka miesięcy otrzymywał infuzje produktu leczniczego Nexviadyme pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego, w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego. Warunkiem rozpoczęcia infuzji domowych jest udokumentowanie dobrej tolerancji wcześniejszych infuzji bez IAR lub z łagodnymi IAR, które udało się kontrolować dzięki premedykacji.
- Pacjent musi zobowiązać się i przestrzegać zasad wykonywania infuzji domowych.

- Konieczne jest zapewnienie fachowemu personelowi medycznemu sprzętu, zasobów i procedur, w tym przeszkolenia, niezbędnych do wykonywania infuzji domowych. Pomoc pracownika fachowego personelu medycznego powinna być dostępna przez cały czas w trakcie infuzji domowych oraz przez określony czas po infuzji, w zależności od tolerancji leczenia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji domowych.

Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane w trakcie infuzji domowych, wlew należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Może być konieczne wykonywanie kolejnych wlewów w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego, do czasu, gdy dane działanie niepożądane nie ustąpi. Nie należy zmieniać dawki i szybkości wlewu bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.