

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nexviadyme 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de avalglucosidase alfa.

Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém um volume extraível total de 10,0 ml a uma concentração de 10 mg de avalglucosidase alfa* por ml.

*A avalglucosidase alfa é uma α -glucosidase ácida humana produzida em células de ovário de hamster chinês (*Chinese hamster ovary cells, CHO*) por tecnologia de ADN recombinante, que é subsequentemente conjugada com aproximadamente 7 estruturas de hexamanose (cada uma contendo duas porções terminais de manose-6-fosfato [M6P]) para resíduos de ácido siálico oxidado na molécula, aumentando assim os níveis de bis-M6P.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão

Pó liofilizado branco a amarelo-pálido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) é indicado para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em α -glucosidase ácida).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nexviadyme deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doença de Pompe ou outras doenças metabólicas ou neuromusculares hereditárias.

Posologia

Os doentes podem ser previamente tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides para prevenir ou reduzir reações alérgicas.

A dose recomendada de avalglucosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas.

Alteração da dose em doentes com FIDP

Nos doentes com FIDP (forma infantil da doença de Pompe) que recebam a dose de 20 mg/kg e demonstrem uma ausência de melhoria ou uma resposta insuficiente na função cardíaca, respiratória

e/ou motora, deve ser considerado um aumento da dose para 40 mg/kg a cada duas semanas na ausência de problemas de segurança (p.e., hipersensibilidade grave, reações anafiláticas ou risco de sobrecarga de líquidos).

Em doentes que não toleram a avalglucosidase alfa na dose de 40 mg/kg a cada duas semanas (p.e., hipersensibilidade grave, reações anafiláticas ou risco de sobrecarga de líquidos), deve-se considerar um decréscimo da dose para 20 mg/kg a cada duas semanas. (Ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes >65 anos.

Compromisso hepático

A segurança e eficácia da avalglucosidase alfa em doentes com compromisso hepático não foram avaliadas e não pode ser recomendado nenhum regime posológico específico para estes doentes.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro. A segurança e eficácia da avalglucosidase alfa em doentes com compromisso renal moderado ou grave não foram avaliadas e não pode ser recomendado nenhum regime posológico específico para estes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica (doentes com 6 meses de idade ou menos)

A segurança e eficácia da avalglucosidase alfa em crianças com idade igual ou inferior a 6 meses não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis em doentes com idade igual ou inferior a 6 meses.

Modo de administração

Os frascos para injetáveis de Nexviadyme são de utilização única e o medicamento deve ser administrado como perfusão intravenosa.

A perfusão deve ser administrada gradualmente conforme determinado pela resposta e conforto do doente. Recomenda-se que a perfusão comece a uma taxa inicial de 1 mg/kg/hora e aumente gradualmente a cada 30 minutos se não existirem sinais de reações associadas à perfusão (IARs), de acordo com a Tabela 1. Os sinais vitais devem ser obtidos em cada passo, antes de aumentar a taxa de perfusão.

Tabela 1 – Calendário de taxa de perfusão

Dose recomendada	Taxa de perfusão (mg/kg/hora)					Duração aproximada (h)
	passo 1	passo 2	passo 3	passo 4	passo 5	
20 mg/kg	1	3	5 ^a	7 ^a	N/A	4 a 5
40 mg/kg	Processo de 4 passos	1	3	5	7	N/A
	Processo de 5 passos ^b	1	3	6	8	10 ^b

^a Para doentes com uma dose recomendada de 20 mg/kg e com peso corporal de 1,25–5 kg pode ser aplicada uma taxa de perfusão máxima de 4,8 mg/kg/hora.

^b Para doentes com FIDP que não apresentem melhoria, recomenda-se um aumento da dose para 40 mg/kg em semanas alternadas. Para um peso corporal de 1,25–5 kg pode ser aplicada uma taxa de perfusão máxima de 9,6 mg/kg/hora.

Em caso de anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave ou IARs graves, a administração de Nexviadyme deve ser imediatamente descontinuada e um tratamento médico adequado deve ser iniciado. Em caso de reações de hipersensibilidade ligeiras a moderadas ou IARs, a taxa de perfusão

pode ser diminuída ou temporariamente interrompida e/ou pode ser iniciado tratamento médico adequado (ver secção 4.4).

Os sintomas podem persistir apesar de interromper temporariamente a perfusão; por conseguinte, o médico responsável pelo tratamento deve aguardar pelo menos 30 minutos para que os sintomas das reações sejam resolvidos antes de decidir interromper a perfusão durante o resto do dia. Se os sintomas diminuírem, a taxa de perfusão deve ser retomada durante 30 minutos a metade, ou menos, da taxa a que as reações ocorreram, seguida por um aumento da taxa de perfusão em 50% durante 15 a 30 minutos. Se os sintomas não regressarem, a taxa de perfusão deve ser aumentada para a taxa a que as reações ocorreram e deve-se considerar continuar a aumentar a taxa de forma gradual até ser alcançada a taxa máxima.

Perfusão domiciliária

A perfusão de *Nexviadyme* em casa pode ser considerada para doentes que estejam a tolerar bem as suas perfusões e não tenham historial de IARs moderadas ou graves, por alguns meses. A decisão de um doente passar para a perfusão domiciliária deve ser tomada após avaliação e recomendação do seu médico assistente. As comorbilidades subjacentes de um doente e a capacidade de aderir aos requisitos de perfusão domiciliária têm de ser tidas em consideração ao avaliar o doente quanto à elegibilidade para receber perfusão domiciliária. Devem ser considerados os seguintes critérios:

- O doente não pode ter uma condição simultânea em curso que, na opinião do médico, possa afetar a capacidade do doente de tolerar a perfusão.
- O doente é considerado clinicamente estável. Tem de ser realizada uma avaliação completa antes do início da perfusão domiciliária.
- O doente tem de ter recebido perfusões de *Nexviadyme* supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes de Pompe durante vários meses num hospital ou num outro contexto apropriado de cuidados em ambulatório. Um padrão de perfusões bem toleradas sem IARs, ou IARs ligeiras que foram controladas com medicação prévia, é um pré-requisito para o início da perfusão domiciliária.
- O doente tem de estar disposto e capaz de cumprir com os procedimentos de perfusão domiciliária.
- As infraestruturas de perfusão no domicílio, recursos e procedimentos, incluindo formação, têm de ser estabelecidos e disponibilizados ao profissional de saúde. O profissional de saúde deve estar disponível a qualquer momento durante a perfusão domiciliária e por um período específico após a perfusão, dependendo da tolerância do doente antes de iniciar a perfusão no domicílio.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão domiciliária, o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido e um tratamento médico adequado deve ser iniciado (ver secção 4.4). As perfusões subsequentes podem ter de ocorrer num hospital ou noutra contexto apropriado de cuidados em ambulatório, até que não ocorra qualquer reação adversa. A dose e a taxa de perfusão não podem ser alteradas sem consultar o médico responsável.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, quando a nova administração não foi bem-sucedida (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em doentes tratados com Nexviadyme (ver secção 4.8).

Quando é administrado Nexviadyme devem estar prontamente disponíveis medidas de apoio médico adequadas, incluindo equipamento de reanimação cardiopulmonar, especialmente para doentes com hipertrofia cardíaca e doentes com função respiratória significativamente comprometida.

Se ocorrer hipersensibilidade grave ou anafilaxia, Nexviadyme deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado tratamento médico adequado. Devem ser considerados os riscos e benefícios de voltar a administrar Nexviadyme após anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave. Alguns doentes foram novamente perfundidos utilizando taxas de perfusão mais lentas numa dose inferior à dose recomendada. Em doentes com hipersensibilidade grave, pode ser considerado o procedimento de dessensibilização ao Nexviadyme. Se for tomada a decisão de administrar novamente o medicamento, deve ter-se extremo cuidado, com as medidas de reanimação adequadas disponíveis. Assim que o doente tolerar a perfusão, a dose pode ser aumentada para atingir a dose aprovada.

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ligeiras ou moderadas, a taxa de perfusão pode ser diminuída ou temporariamente interrompida.

Reações associadas à perfusão (IARs)

Em estudos clínicos, foi notificada a ocorrência de IARs a qualquer momento durante e/ou no prazo de algumas horas após a perfusão de Nexviadyme e foi mais provável com taxas de perfusão mais elevadas (ver secção 4.8).

Os doentes com uma doença subjacente aguda no momento da perfusão de Nexviadyme parecem estar em maior risco de IARs. Os doentes com doença de Pompe avançada podem ter função cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode predispô-los a um risco mais elevado de complicações graves decorrentes das IARs. Podem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides para prevenir ou reduzir as IARs. No entanto, as IARs podem ainda ocorrer em doentes após receberem tratamento prévio.

Se ocorrerem IARs graves, deve ser considerada a descontinuação imediata da administração de Nexviadyme e deve ser iniciado tratamento médico adequado. Devem ser considerados os benefícios e riscos de voltar a administrar Nexviadyme após IARs graves. Alguns doentes foram novamente perfundidos utilizando taxas de perfusão mais lentas numa dose inferior à dose recomendada. Assim que o doente tolerar a perfusão, a dose pode ser aumentada para atingir a dose aprovada. Se ocorrerem IARs ligeiras a moderadas independentemente do tratamento prévio, a diminuição da taxa de perfusão ou a interrupção temporária da perfusão podem melhorar os sintomas (ver secção 4.8).

Imunogenicidade

Foram notificados anticorpos antimedicamento (AAM) emergentes do tratamento em doentes sem tratamento prévio (95%) e em doentes previamente tratados (62%) (ver secção 4.8).

Podem ocorrer IARs e reações de hipersensibilidade independentemente do desenvolvimento de AAM. A maioria das IARs e reações de hipersensibilidade foram ligeiras ou moderadas e foram tratadas com práticas clínicas padrão. Em estudos clínicos, o desenvolvimento de AAM não teve impacto na eficácia clínica (ver secção 4.8).

Podem ser considerados testes de AAM se os doentes não responderem à terapêutica. Os testes imunológicos orientados por acontecimentos adversos, incluindo AAM IgG e IgE, podem ser considerados para doentes que tenham risco de reação alérgica ou reação anafilática prévia à alglucosidase alfa.

Contacte o seu representante local da Sanofi ou os Serviços Médicos UE Sanofi para obter informações sobre os serviços de testes de Cuidados de Especialidade da Sanofi.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Deve ter-se cuidado ao administrar Nexviadyme a doentes suscetíveis a sobrecarga de líquidos ou doentes com doença respiratória subjacente aguda ou função cardíaca e/ou respiratória comprometida para os quais esteja indicada restrição de líquidos. Estes doentes podem estar em risco de exacerbação grave do seu estado cardíaco ou respiratório durante a perfusão. Durante a perfusão de Nexviadyme, deve estar prontamente disponível apoio médico adequado e medidas de monitorização, e alguns doentes podem necessitar de tempos de observação prolongados, que se devem basear nas necessidades individuais do doente.

Arritmia cardíaca e morte súbita durante a anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve ter-se cuidado ao administrar anestesia geral para a colocação de um cateter venoso central ou para outros procedimentos cirúrgicos em doentes com FIDP com hipertrofia cardíaca. A arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia ventricular e bradicardia, resultando em paragem ou morte cardíaca, ou exigindo reanimação ou desfibrilhação cardíaca, tem sido associada ao uso de anestesia geral em doentes com FIDP com hipertrofia cardíaca.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Como é uma proteína humana recombinante, a avalglucosidase alfa é uma candidata improvável a interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre a utilização de Nexviadyme em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Os efeitos fetais indiretos em ratinhos foram considerados relacionados com uma resposta anafilática à avalglucosidase alfa (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Não podem ser retiradas conclusões sobre se o Nexviadyme é ou não seguro para utilização durante a gravidez. Nexviadyme só deve ser administrado durante a gravidez se os possíveis benefícios para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo para o feto.

Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de Nexviadyme no leite humano ou os efeitos de Nexviadyme na produção de leite ou no lactente amamentado. Não podem ser retiradas conclusões sobre se o Nexviadyme é ou não seguro para utilização durante a amamentação. Nexviadyme só deve ser administrada durante a amamentação se os possíveis benefícios para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo os riscos para a criança amamentada (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de Nexviadyme na fertilidade humana. Os estudos em animais em ratinhos não revelaram compromisso da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nexviadyme sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Uma vez que foram notificadas tonturas, hipotensão e sonolência como IARs, isto pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas no dia da perfusão (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas em doentes tratados com Nexviadyme foram dificuldade respiratória e arrepios em 1,4% dos doentes e em 0,7% dos doentes foram cefaleia, dispneia, hipoxia, edema da língua, náuseas, prurido, urticária, alteração da cor da pele, mal-estar torácico, pirexia, tensão arterial aumentada ou diminuída, temperatura corporal aumentada, frequência cardíaca aumentada e saturação de oxigénio diminuída. Foram notificadas reações de hipersensibilidade em 60,6% dos doentes, anafilaxia em 2,8% e IARs em 39,4% dos doentes. Um total de 4,9% dos doentes a receber Nexviadyme em estudos clínicos descontinuaram permanentemente o tratamento; 2,8% dos doentes descontinuaram o tratamento devido aos seguintes acontecimentos considerados como estando relacionados com Nexviadyme: dificuldade respiratória, mal-estar torácico, tonturas, tosse, náuseas, afrontamento, hiperemia ocular, urticária e eritema.

As reações adversas a medicamentos (*adverse drug reactions*, ADR) mais frequentemente notificadas (>5%) foram prurido (13,4%), náuseas (12%), cefaleia (10,6%), erupção cutânea (10,6%), urticária (8,5%), arrepios (7,7%), fadiga (7,7%), e eritema (5,6%).

A análise de segurança agrupada de 4 estudos clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO e LTS13769/NEO-EXT) incluiu um total de 142 doentes [118 adultos e 24 doentes pediátricos (1 doente pediátrico diretamente incluído no período de extensão aberto do Estudo 1)] tratados com Nexviadyme. As ADR notificadas em doentes tratados com Nexviadyme na análise agrupada de estudos clínicos estão listadas na Tabela 2.

Tabela de reações adversas

Reações adversas por Classe de sistema de órgãos, apresentadas por categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Devido à pequena população de doentes, uma reação adversa notificada em 2 doentes é classificada como frequente. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas que ocorreram em doentes tratados com Nexviadyme numa análise agrupada de estudos clínicos (N=142)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Termo preferencial
Infecções e infestações	Pouco frequentes	Conjuntivite
Doenças sistema imunitário	Muito frequentes	Hipersensibilidade
	Frequentes	Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Frequentes	Tremor
	Frequentes	Sonolência
	Frequentes	Sensação de ardor
	Pouco frequentes	Parestesia
Afeções oculares	Frequentes	Hiperemia ocular
	Frequentes	Hiperemia conjuntival
	Frequentes	Prurido ocular
	Frequentes	Edema palpebral
	Pouco frequentes	Hipersecreção lacrimal
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Extrassístoles ventriculares
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Frequentes	Rubor
	Frequentes	Hipotensão
	Frequentes	Cianose
	Frequentes	Rubor quente
	Frequentes	Palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia
	Frequentes	Dificuldade respiratória
	Frequentes	Irritação da garganta
	Frequentes	Dor orofaríngea
	Pouco frequentes	Taquipneia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Edema da laringe
	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Diarreia
	Frequentes	Vómitos
	Frequentes	Tumefação labial
	Frequentes	Tumefação da língua
	Frequentes	Dor abdominal
	Frequentes	Dor no abdómen superior
	Frequentes	Dispepsia
	Pouco frequentes	Hipoestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Parestesia oral
	Pouco frequentes	Disfagia
	Muito frequentes	Prurido
	Muito frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Urticária
	Frequentes	Eritema
	Frequentes	Eritema palmar
	Frequentes	Hiperidrose
	Frequentes	Erupção eritematosa
	Frequentes	Erupção pruriginosa

A Tabela 2 inclui acontecimentos adversos relacionados com o tratamento que são considerados biologicamente plausíveis como estando relacionados com a avalglucosidase alfa com base no RCM da alglucosidase alfa.

Num estudo comparativo, EFC14028/COMET, 100 doentes com DPIT (doença de Pompe de início tardio) com idades entre os 16 e os 78 anos sem terapêutica de substituição enzimática prévia foram tratados com 20 mg/kg de Nexviadyme (n=51) ou 20 mg/kg de alglucosidase alfa (n=49). Durante o período de 49 semanas com controlo ativo em dupla ocultação, foram notificadas reações adversas graves em 2% dos doentes tratados com Nexviadyme e em 6,1% dos doentes tratados com alglucosidase alfa. Um total de 8,2% dos doentes a receber alglucosidase alfa no estudo descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas; nenhum dos doentes do grupo de Nexviadyme descontinuou permanentemente o tratamento. As ADR mais frequentemente notificadas (>5%) em doentes tratados com Nexviadyme foram cefaleia, náuseas, prurido, urticária e fadiga.

Os 95 doentes que entraram no período de extensão aberto do EFC14028/COMET consistiram em 51 doentes que continuaram o tratamento com Nexviadyme e 44 doentes que mudaram de alglucosidase alfa para Nexviadyme.

Durante o período de extensão aberto, foram notificadas reações adversas graves em 3 (5,8%) doentes que continuaram o tratamento com Nexviadyme ao longo do estudo e em 3 (6,8%) doentes que mudaram para Nexviadyme. As reações adversas mais frequentemente notificadas (>5%) pelos doentes que continuaram o tratamento com Nexviadyme ao longo do estudo foram náuseas, arrepios, eritema, prurido e urticária. As reações adversas mais frequentemente notificadas (>5%) pelos doentes

que mudaram para Nexviadyme foram prurido, erupção cutânea, cefaleia, náuseas, arrepios, fadiga, e urticária.

Não foi notificada qualquer reação adversa ou IAR pelo doente pediátrico adicional diretamente incluído no período de extensão aberto.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)

Numa análise agrupada de segurança, 86/142 (60,6%) doentes apresentaram reações de hipersensibilidade, incluindo 7/142 (4,9%) doentes que notificaram reações de hipersensibilidade graves e 4/142 (2,8%) doentes que sofreram anafilaxia. Algumas das reações de hipersensibilidade foram mediadas pela IgE. Os sinais e sintomas de anafilaxia incluíram edema da língua, hipotensão, hipoxia, dificuldade respiratória, pressão torácica, edema generalizado, rubor generalizado, sensação de calor, tosse, tonturas, disartria, aperto da garganta, disfagia, náuseas, rubor nas palmas das mãos, inchaço do lábio inferior, diminuição dos sons respiratórios, rubor nos pés, tumefação da língua, mãos e pés pruriginosos e dessaturação de oxigénio. Os sintomas de reações de hipersensibilidade grave incluíram edema da língua, insuficiência respiratória, dificuldade respiratória, edema generalizado, eritema, urticária e erupção cutânea.

Reações associadas à perfusão (IARs)

Numa análise agrupada de segurança, foram relatadas IARs em aproximadamente 56/142 (39,4%) dos doentes tratados com alvalglucosidase alfa em estudos clínicos. Foram relatadas IARs graves em 6/142 (4,2%) dos doentes, incluindo sintomas de dificuldade respiratória, hipoxia, mal-estar torácico, edema generalizado, edema da língua, disfagia, náuseas, eritema, urticária e tensão arterial aumentada ou diminuída. As IARs notificadas em mais de 1 doente incluíram dificuldade respiratória, mal-estar torácico, dispneia, tosse, saturação de oxigénio diminuída, irritação da garganta, dispepsia, náuseas, vômitos, diarreia, tumefação labial, tumefação da língua, eritema, eritema palmar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, prurido, urticária, hiperidrose, placa cutânea, hiperemia ocular, edema palpebral, edema facial, tensão arterial aumentada ou diminuída, taquicardia, cefaleia, tonturas, tremores, sensação de ardor, dor (incluindo dor nas extremidades, dor no abdómen superior, dor orofaríngea e dor do flanco), sonolência, lentidão, fadiga, pirexia, estado gripal, arrepios, afrontamento, sensação de calor ou frio, cianose e palidez. A maioria das IARs foram avaliadas como sendo ligeiras a moderadas.

No estudo comparativo EFC14028/COMET, menos doentes com DPIT no grupo alvalglucosidase alfa notificaram pelo menos 1 IAR (13/51 [25,5%]) em comparação com o grupo de alglucosidase alfa (16/49 [32,7%]). As IARs graves não foram notificadas em doentes no grupo da alvalglucosidase alfa e foram notificadas em 2 doentes no grupo da alglucosidase alfa (tonturas, insuficiência visual, hipotensão, dispneia, suores frios e arrepios). As IARs emergentes do tratamento notificadas com maior frequência (>2 doentes) no grupo da alvalglucosidase alfa foram prurido (7,8%) e urticária (5,9%) e no grupo da alglucosidase alfa foram náuseas (8,2%), prurido (8,2%) e rubor (6,1%). A maioria das IARs notificadas em 7 (13,7%) doentes foram de gravidade ligeira no grupo da alvalglucosidase alfa e em 10 (20,4%) doentes no grupo da alglucosidase alfa.

Durante o período de extensão aberto, foram notificadas IARs em 12 (23,5%) doentes que continuaram o tratamento com Nexviadyme ao longo do estudo; as IARs notificadas em mais de 1 doente foram náuseas, arrepios, eritema, prurido, pirexia, urticária, erupção cutânea e hiperemia ocular. Foram notificadas IARs em 22 (50%) doentes que mudaram para Nexviadyme; as IARs notificadas em mais de 1 doente foram prurido, cefaleia, erupção cutânea, náuseas, arrepios, fadiga, urticária, dificuldade respiratória, sensação de frio, mal-estar torácico, eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção pruriginosa, placa cutânea, sensação de ardor, tumefação labial, e tumefação da língua. O número de IARs em ambos os grupos diminuiu ao longo do tempo.

Imunogenicidade

A incidência da resposta de AAM à avalglucosidase alfa em doentes tratados com Nexviadyme com doença de Pompe é apresentada na Tabela 3. O tempo mediano para a seroconversão foi de 8,3 semanas.

Em doentes adultos sem tratamento prévio, a ocorrência de IARs foi observada em doentes com AAM positivo e AAM negativo. Foi observado aumento na incidência de IARs e hipersensibilidade com titulações mais elevadas de AAM IgG. Em doentes sem tratamento prévio, foi observada uma tendência de aumento da incidência de IARs com títulos crescentes de AAM, com a incidência mais elevada de IAR (69,2%) notificada no pico do intervalo de título AAM elevado ≥ 12.800 , em comparação com uma incidência de 33,3% em doentes com título intermédio de AAM 1.600–6.400, uma incidência de 14,3% nos doentes com título baixo de AAM 100–800 e uma incidência de título intermédio de 33,3 % nos que eram AAM negativo. Em doentes adultos previamente tratados com terapêutica de substituição enzimática (TSE), as ocorrências de IARs e hipersensibilidade foram superiores em doentes que desenvolveram AAM emergentes do tratamento em comparação com doentes que eram AAM negativos. Um (1) doente sem tratamento prévio e 2 doentes sujeitos a tratamento prévio desenvolveram anafilaxia. As ocorrências de IARs foram semelhantes entre doentes pediátricos com estado positivo e negativo para AAM. Um doente pediátrico previamente tratado desenvolveu anafilaxia (ver secção 4.4).

No estudo clínico EFC14028/COMET, 81 de 96 (84,4%) doentes desenvolveram AAM emergente do tratamento. A maioria dos doentes desenvolveu títulos AAM no intervalo baixo a intermédio, com 7 doentes a apresentarem títulos de anticorpos com elevada sustentação (*High Sustained Antibody Titers*, HSAT) para Nexviadyme. A avaliação da reatividade cruzada de AAM na semana 49 demonstrou que os doentes geraram anticorpos que apresentam reatividade cruzada à alglucosidase alfa e que Nexviadyme foi detetado em 3 (5,9%) doentes. Foram observadas medições de impacto variável na FC, FD e eficácia entre os doentes com títulos elevados; no entanto, na maioria dos doentes não houve qualquer efeito clinicamente significativo de AAM na eficácia (ver secção 5.2).

Tabela 3 - Incidência de AAM emergentes do tratamento na população de doentes com DPIT e FIDP

	Nexviadyme			
	AAM de doentes sem tratamento prévio com avalglucosidase alfa ^a	Doentes ^b previamente tratados AAM avalglucosidase alfa		
	Adultos 20 mg/kg em semanas alternadas (N=62) N (%)	Adultos 20 mg/kg em semanas alternadas (N=58) N (%)	Pediátrica 20 mg/kg em semanas alternadas (N=6) N (%)	Pediátrica 40 mg/kg em semanas alternadas (N=16) N (%)
AAM na situação basal	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
AAM emergente do tratamento	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutralização de anticorpo				
Ambos os tipos de NAb	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Atividade da enzima de inibição, apenas	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Inibição da captação da enzima, apenas	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Inclui dois doentes pediátricos

^b Os doentes com experiência em tratamentos receberam tratamento com alglucosidase alfa antes ou durante o estudo clínico dentro de um intervalo de 0,9-9,9 anos para doentes adultos e 0,6-11,8 anos para doentes pediátricos.

^c Não determinado

População pediátrica

As reações adversas a medicamentos notificadas em estudos clínicos na população pediátrica (19 doentes pediátricos com FIDP entre 1–12 anos de idade (idade média de 6,8) e dois doentes pediátricos (9 e 16 anos de idade) com DPIT foram semelhantes às notificadas em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Uma taxa de perfusão excessiva de Nexviadyme pode resultar em afrontamentos. Num estudo clínico, os doentes pediátricos receberam doses até 40 mg/kg de peso corporal uma vez a cada 2 semanas e não foram identificados sinais e sintomas específicos após as doses mais elevadas. Para gestão de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos do trato alimentar e metabolismo - enzimas>, código ATC: A16AB22.

Mecanismo de ação

A avalglucosidase alfa é uma α -glucosidase ácida humana recombinante (*recombinant human acid α -glucosidase*, rhGAA) que fornece uma fonte exógena de GAA. A avalglucosidase alfa é uma modificação da alglucosidase alfa na qual aproximadamente 7 estruturas de hexamanose contendo, cada uma, 2 porções terminais de manose-6-fosfato (bis-M6P) são conjugadas com resíduos de ácido siálico oxidado na alglucosidase alfa. A avalglucosidase alfa apresenta um aumento de 15 vezes nas porções de manose-6-fosfato (M 6P), comparativamente à alglucosidase alfa. Foi demonstrado que a ligação aos receptores M6P na superfície celular ocorre através de grupos de hidratos de carbono na molécula GAA, após a qual é interiorizada e transportada para os lisossomas, onde sofre clivagem proteolítica que resulta num aumento da atividade enzimática para degradar o glicogénio.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos em doentes com DPIT

O Estudo 1, EFC14028/COMET, foi um estudo multinacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou a eficácia e segurança de Nexviadyme e alglucosidase alfa em 100 doentes com DPIT sem tratamento prévio, com idades entre os 16 e os 78 anos no início do tratamento. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 com base na capacidade vital forçada (CVF),

sexo, idade e país na situação basal para receber 20 mg/kg de Nexviadyme ou alglucosidase alfa uma vez em semanas alternadas durante 12 meses (49 semanas).

O Estudo 1 incluiu um período de tratamento de extensão aberto em que todos os doentes no braço de alglucosidase alfa mudaram para Nexviadyme e continuaram o tratamento até, pelo menos, à semana 145. No total, 95 doentes entraram no período de tratamento aberto (51 do braço de Nexviadyme e 44 do braço de alglucosidase alfa). Um doente pediátrico adicional foi incluído diretamente no período de tratamento de extensão com Nexviadyme.

O parâmetro de avaliação (endpoint) primário do estudo 1 foi a variação na % prevista de CVF na posição vertical desde a situação basal até aos 12 meses (semana 49). Na semana 49, a alteração média dos MQ (EP) na % de CVF prevista para os doentes tratados com Nexviadyme e alglucosidase alfa foi de 2,89% (0,88) e 0,46% (0,93), respetivamente. A diferença média MQ clinicamente significativa de 2,43% (IC de 95%: -0,13, 4,99) entre a % prevista de CVF para Nexviadyme e alglucosidase alfa excedeu a margem de não inferioridade predefinida de -1,1 e alcançou não inferioridade estatística ($p=0,0074$). O estudo não demonstrou significância estatística para superioridade ($p=0,0626$) e o teste dos parâmetros de avaliação (endpoints) secundários foi realizado sem ajuste de multiplicidade.

Os resultados para o parâmetro de avaliação primário estão detalhados na Tabela 4.

Para os doentes que mudaram do tratamento com alglucosidase alfa para Nexviadyme após a semana 49, a alteração média dos MQ na % prevista da CVF da semana 49 para a semana 145 foi de 0,81 (1,08) (IC de 95%: -1,32, 2,95). A estabilização na % prevista da CVF manteve-se após a mudança para Nexviadyme no grupo da alglucosidase alfa, com valores semelhantes aos do grupo Nexviadyme na semana 145. Os doentes que continuaram no braço Nexviadyme mantiveram uma melhoria na % prevista de CVF em comparação com a situação basal.

Tabela 4 Variação média dos MQ desde a situação basal até à semana 49 na % prevista de CVF na posição vertical

		Nexviadyme (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)
Capacidade vital forçada de % prevista na posição vertical			
Situação basal de tratamento prévio	Média (DP)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Semana 13	Variação média dos MQ (EP) desde a situação basal	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Semana 25	Variação média dos MQ (EP) desde a situação basal	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Semana 37	Variação média dos MQ (EP) desde a situação basal	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Semana 49 Alteração estimada desde a situação basal até à semana 49 (MMRM)	Média (DP)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
	Variação média dos MQ (EP) desde a situação basal	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)

		Nexviadyme (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)
Diferença estimada entre os grupos na mudança desde a situação basal até à semana 49 (MMRM)	Média dos MQ (IC de 95%) Valor de p ^b Valor de p ^c		2,43 ^a (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626

MMRM: medição repetida de modelo misto [*mixed model repeated measure*].

^a Com base no modelo MMRM, o modelo inclui % prevista de CVF na situação basal (como contínua), sexo, idade (em anos na situação basal), grupo de tratamento, consulta, termo de interação entre o grupo de tratamento e consulta como efeitos fixos.

^b Margem de não inferioridade de -1,1%

^c Superioridade não alcançada

O parâmetro chave de avaliação secundário do estudo 1 foi a alteração na distância total percorrida em 6 minutos (teste de marcha de 6 minutos, 6MWT) desde a situação basal até aos 12 meses (semana 49). Na semana 49, a alteração média dos MQ desde a situação basal (EP) no 6MWT para doentes tratados com Nexviadyme e alglucosidase alfa foi de 32,21 m (9,93) e 2,19 m (10,40) respetivamente. A diferença média dos MQ de 30,01 m (IC de 95%: 1,33; 58,69) mostrou melhoria numérica com Nexviadyme em comparação com alglucosidase alfa. Os resultados para o 6MWT estão pormenorizados na Tabela 5.

Para os doentes que mudaram do tratamento com alglucosidase alfa para o tratamento com Nexviadyme após a semana 49, a alteração média dos MQ no 6MWT (distância percorrida em metros) da semana 49 para a semana 145 foi de -2,3 m (10,6), IC de 95%: -23,2, 18,7. Na semana 145, observou-se uma estabilização no 6MWT após a mudança do grupo de alglucosidase alfa para Nexviadyme. Os participantes no braço Nexviadyme mantiveram a melhoria em comparação com a situação basal.

Os parâmetros de avaliação (endpoints) secundários adicionais do estudo foram a pressão inspiratória máxima (PIM), pressão expiratória máxima (PEM), pontuação resumida de dinamometria manual (*hand-held dynamometry*, HHD), pontuação total de teste rápido de função motora (*quick motor function test*, QMFT) e SF-12 (questionário relacionado com a saúde sobre qualidade de vida, pontuações de componentes físicos e mentais). Os resultados para estes parâmetros de avaliação estão pormenorizados na Tabela 5.

Em doentes com DPIT sem tratamento prévio com idades entre os 16 e os 78 anos, que iniciaram o tratamento com Nexviadyme 20 mg/kg em semanas alternadas, a alteração percentual média (DP) nos tetrassacarídeos de hexose urinários desde a situação basal até à semana 49 foi de -53,90% (24,03), que se manteve na semana 145 em -53,35% (72,73) nos doentes que continuaram o tratamento com Nexviadyme. Nos doentes que iniciaram o tratamento com alglucosidase alfa 20 mg/kg em semanas alternadas, a alteração percentual média (DP) dos tetrassacarídeos de hexose urinários desde o início até à semana 49 foi de -10,8% (32,33), tendo diminuído para -48,04% (41,97) na semana 145 após a mudança de alglucosidase alfa para Nexviadyme.

Tabela 5 – Variação média dos MQ desde a situação basal até à semana 49 para parâmetros de avaliação secundários (endpoints) adicionais

Parâmetro de avaliação (endpoint)	Nexviadyme Variação média dos MQ (EP)	Alglucosidase alfa Variação média dos MQ (EP)	Diferença média dos MQ (IC de 95%)
Distância do teste de marcha de 6 minutos (6MWT) (metros) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Pressão inspiratória máxima (PIM) (% prevista) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Pressão expiratória máxima (% prevista) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Pontuações resumidas de dinamometria manual (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Pontuação total do Teste rápido de função motora (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Inquérito sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde (SF-12)	Pontuação PCS ^d : 2,37 (0,99) Pontuação MCS ^e : 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 O modelo MMRM para a distância de 6MWT, % prevista de CVF e 6MWT na situação basal (distância percorrida em metros), idade (em anos, na situação basal) sexo, grupo de tratamento, consulta e interação tratamento por consulta como efeitos fixos.

^b Variação média dos MQ (EP) da situação basal nas semanas 13, 25 e 37 foi de 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) e 28,43 (9,06), respetivamente, no grupo da alglucosidase alfa e 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) e 15,49 (9,48), respetivamente, no grupo da alglucosidase alfa.

^cAnálise de sensibilidade post-hoc excluindo 4 doentes (2 em cada braço de tratamento) com valores de PIM e PEM suprafisiológicos na situação basal.

^d Resumo Componente Física

^e Resumo Componente Mental

Num estudo em regime aberto, não controlado em doentes com DPIT, a % prevista de CVF e 6MWT mostraram manutenção do efeito durante o tratamento a longo prazo com alglucosidase alfa 20 mg/kg em semanas alternadas por um período de até 6 anos.

Estudo clínico em doentes com FIDP

O estudo 2, ACT14132/mini-COMET, foi uma coorte de dose ascendente de Nexviadyme, de múltiplos estágios, de fase 2, em regime aberto, multicêntrica, multinacional em doentes pediátricos com FIDP (1–12 anos de idade), que demonstraram declínio clínico ou resposta clínica subótima durante o tratamento com alglucosidase alfa. O estudo incluiu um total de 22 doentes; a coorte 1 tinha 6 doentes que demonstraram declínio clínico e receberam 20 mg/kg em semanas alternadas durante 25 semanas, a coorte 2 tinha 5 doentes que demonstraram declínio clínico e receberam 40 mg/kg em semanas alternadas durante 25 semanas, e a coorte 3 tinha 11 doentes que demonstraram resposta subótima e receberam Nexviadyme a 40 mg/kg em semanas alternadas durante 25 semanas (5 doentes) ou alglucosidase alfa na dose estável pré-estudo (intervalo entre 20 mg/kg em semanas alternadas e 40 mg/kg semanalmente) durante 25 semanas (6 doentes).

O objetivo primário do estudo 2 foi avaliar a segurança e tolerabilidade da administração de Nexviadyme. O objetivo secundário foi determinar a eficácia de Nexviadyme. Os dados mostraram estabilização ou melhoria nos resultados de eficácia da medida 88 de classificação da *gross motor function measure-88*, GMFM-88, quick motor function test (QMFT), questionário de avaliação pediátrica de Pompe com inventário de incapacidade (*Pompe pediatric evaluation of disability inventory*, Pompe-PEDI), Índice Z de massa ventricular esquerda (*left ventricular mass*, LVM),

medições da posição da pálpebra em doentes previamente em declínio ou insuficientemente controlados com alglucosidase alfa. O efeito do tratamento foi mais pronunciado com 40 mg/kg em semanas alternadas em comparação com 20 mg/kg em semanas alternadas. Dois em cada seis doentes tratados com Nexviadyme 20 mg/kg em semanas alternadas (coorte 1) demonstraram um declínio clínico adicional e receberam um aumento de dose de 20 para 40 mg/kg em semanas alternadas na semana 55 e 61, respetivamente. Todos os doentes que receberam 40 mg/kg em semanas alternadas mantiveram esta dose durante todo o estudo sem mais declínio clínico.

Em doentes pediátricos com FIDP (<18 anos de idade) tratados com Nexviadyme a 40 mg/kg em semanas alternadas que demonstraram declínio clínico (coorte 2) ou resposta clínica subótima (coorte 3) durante o tratamento com alglucosidase alfa, a alteração percentual média (DP) em tetrassacarídeos de hexose urinários desde a situação basal foi de -40,97% (16,72) e -37,48% (17,16) após 6 meses, respetivamente. Em doentes em declínio anterior tratados com Nexviadyme a 20 mg/kg em semanas alternadas, a alteração percentual média (DP) foi de 0,34% (42,09).

Os efeitos a longo prazo do tratamento com Nexviadyme foram avaliados em 10 doentes na semana 49, 8 doentes na semana 73 e 3 doentes na semana 97. Em doentes com FIDP em declínio anterior com alglucosidase alfa, a eficácia em parâmetros específicos de declínio, incluindo função motora, massa cardíaca ventricular esquerda e medições da posição da pálpebra, foi sustentada até 2 anos.

População pediátrica

Dezanove doentes pediátricos com idades compreendidas entre 1 e 12 anos com FIDP previamente tratados com alglucosidase alfa foram tratados com Nexviadyme (ver secção 4.2 e 4.8) e dois doentes pediátricos com 9 e 16 anos de idade com DPIT foram tratados com Nexviadyme.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Nexviadyme em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da doença de Pompe (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Registo de Pompe

Os médicos ou profissionais de saúde são encorajados a registar os doentes que são diagnosticados com a doença de Pompe em www.registryxt.com. Os dados dos doentes serão recolhidos anonimamente neste Registo. Os objetivos do “Registo de Pompe” são melhorar a compreensão da doença de Pompe e monitorizar os doentes e a sua resposta à terapêutica de substituição enzimática ao longo do tempo, com o derradeiro objetivo de melhorar os resultados clínicos para estes doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Doentes com doença de Pompe de início tardio (DPIT)

A farmacocinética da avalglucosidase alfa foi avaliada numa análise populacional de 75 doentes com DPIT dos 16 aos 78 anos que receberam 5 a 20 mg/kg de avalglucosidase alfa em semanas alternadas.

Doentes com forma infantil de doença de Pompe (FIDP)

A farmacocinética da avalglucosidase alfa foi caracterizada em 16 doentes com idades entre 1 e 12 anos, que foram tratados com avalglucosidase alfa, o que incluiu 6 doentes tratados com 20 mg/kg e 10 doentes tratados com doses de 40 mg/kg em semanas alternadas. Todos os doentes eram previamente tratados.

Absorção

Em doentes com DPIT, para uma perfusão IV de 4 horas de 20 mg/kg em semanas alternadas, a Cmax média e AUC2W média foram 273 µg/ml (24%) e 1.220 µg•h/ml (29%), respetivamente.

Em doentes com FIDP, para uma perfusão IV de 4 horas de 20 mg/kg em semanas alternadas e perfusão IV de 7 horas de 40 mg/kg em semanas alternadas, a Cmax média variou de 175 a 189 µg/ml para a dose de 20 mg/kg e de 205 a 403 µg/ml para a dose de 40 mg/kg. A AUC2W média variou entre 805 e 923 µg•h/ml para a dose de 20 mg/kg e entre 1.720 e 2.630 µg•h/ml para a dose de 40 mg/kg.

Distribuição

Em doentes com DPIT, o modelo farmacocinético típico da população previu um volume de distribuição do compartimento central de avalglucosidase alfa de 3,4 L.

Em doentes com FIDP tratados com avalglucosidase alfa 20 mg/kg e 40 mg/kg em semanas alternadas, o volume médio de distribuição no estado estacionário variou entre 3,5 e 5,4 L.

Eliminação

Em doentes com DPIT, o modelo farmacocinético típico da população previu uma depuração linear de 0,87 L/h. Após 20 mg/kg em semanas alternadas, a semivida de eliminação plasmática média foi de 1,55 horas.

Em doentes com FIDP tratados com avalglucosidase alfa 20 mg/kg e 40 mg/kg em semanas alternadas, a depuração plasmática média variou de 0,53 a 0,70 L/h, e a semivida de eliminação plasmática média de 0,60 a 1,19 horas.

Linearidade/não linearidade

A exposição à avalglucosidase alfa aumentou de forma proporcional à dose entre 5 a 20 mg/kg em doentes com DPIT e entre 20 e 40 mg/kg em doentes com FIDP. Não foi observada acumulação após administração em semanas alternadas.

Imunogenicidade

No estudo 1, EFC14028/COMET, 95,2% (59 de 62 doentes) a receber Nexviadyme desenvolveram AAM emergentes do tratamento. Dada a variabilidade na resposta AAM, não foi evidente uma tendência clara do título de pico da AAM e do impacto na FC nos doentes, na semana 49.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas da população em doentes com DPIT mostraram que o peso corporal, idade e sexo não influenciaram significativamente a farmacocinética da avalglucosidase alfa.

Compromisso hepático

A farmacocinética da avalglucosidase alfa não foi estudada em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não foi realizado nenhum estudo formal do efeito do compromisso renal na farmacocinética da avalglucosidase alfa. Com base numa análise farmacocinética populacional dos dados de 75 doentes com DPIT a receber 20 mg/kg, incluindo 6 doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular: 60 a 89 ml/min; na situação basal), não foi observado qualquer efeito relevante do compromisso renal na exposição a avalglucosidase alfa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais da toxicidade de dose repetida que incluíram endpoints de segurança farmacológica.

A avalglucosidase alfa não causou efeitos adversos num estudo combinado de fertilidade masculina e feminina em ratos até 50 mg/kg IV em dias alternados (9,4 vezes a AUC no estado estacionário humano na dose bi-semanal recomendada de 20 mg/kg para doentes com DPIT) (ver secção 4.6).

Num estudo de toxicidade embriofetal em ratinhos, a administração de avalglucosidase na dose mais elevada de 50 mg/kg/dia (17 vezes a AUC no estado estacionário humano na dose bi-semanal recomendada de 20 mg/kg para doentes com DPIT) produziu um aumento da perda pós-implantação e número médio de reabsorções tardias. Não se verificaram quaisquer efeitos na dose de 20 mg/kg (4,8 vezes a AUC no estado estacionário humano na dose bi-semanal recomendada de 20 mg/kg em doentes com DPIT). A avalglucosidase alfa não atravessa a placenta em ratinhos, sugerindo que os efeitos embriofetais para a dose de 50 mg/kg/dia estavam relacionados com a toxicidade materna a partir da resposta imunológica. Não foram observadas malformações ou variações no desenvolvimento.

Não foram observados efeitos adversos num estudo de toxicidade embriofetal em coelhos administrados com avalglucosidase alfa, até 100 mg/kg/dia IV (91 vezes a AUC no estado estacionário na dose bi-semanal recomendada de 20 mg/kg para doentes com DPIT) .

Não houve efeitos adversos num estudo de toxicidade no desenvolvimento pré e pós-natal em ratinhos após a administração de avalglucosidase alfa em dias alternados. O NOAEL para reprodução nas progenitoras e para viabilidade e crescimento na ninhada foi de 50 mg/kg IV em dias alternados.

Em ratos juvenis, a avalglucosidase alfa foi geralmente bem tolerada após a administração durante 9 semanas em doses até 100 mg/kg em semanas alternadas IV (~2 a 5 vezes a AUC no estado estacionário na dose bi-semanal recomendada de 40 mg/kg para doentes com DPIT). No entanto, a dose mais elevada testada em animais juvenis não é suficiente para descartar o risco potencial para doentes com DPIT na dose de 40 m/kg baseado na margem de exposição.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Cloridrato de histidina mono-hidratado

Glicina

Manitol

Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis por abrir: 4 anos

Medicamento reconstituído

Após a reconstituição, foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica em utilização durante 24 horas a 2°C – 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado para diluição imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização antes da diluição são da responsabilidade do utilizador e não seriam normalmente superiores a 24 horas a 2°C – 8°C.

Medicamento diluído

Após diluição, foi demonstrada estabilidade química, física e microbiológica em utilização entre 0,5 mg/ml e 4 mg/ml durante 24 horas entre 2°C – 8°C, seguida de 9 horas à temperatura ambiente (até 25°C) para permitir a perfusão. Utilizar técnicas assépticas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas a 2°C – 8°C, seguido de 9 horas à temperatura ambiente (até 25°C) para permitir a perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha elastomérica), selo (alumínio) e uma tampa amovível.

Cada embalagem contém 1, 5, 10 ou 25 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis são apenas para utilização única.

Reconstituição

Deve ser utilizada uma técnica asséptica durante a reconstituição.

1. Tem de ser determinado o número de frascos para injetáveis para serem reconstituídos com base no peso individual do doente e na dose recomendada de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.
Peso do doente (kg) × dose (mg/kg) = dose do doente (mg). Dose do doente (em mg) dividida por 100 mg/frasco para injetáveis = número de frascos para injetáveis a reconstituir. Se o número de frascos incluir uma fração, deve ser arredondado para o número inteiro seguinte.
Exemplo: Peso do doente (16 kg) × dose (20 mg/kg) = dose do doente (320 mg). 320 mg dividido por 100 mg/frasco para injetáveis = 3,2 frascos para injetáveis; por conseguinte, devem ser reconstituídos 4 frascos para injetáveis.
Exemplo: Peso do doente (16 kg) × dose (40 mg/kg) = dose do doente (640 mg).
640 mg dividido por 100 mg/frasco para injetáveis = 6,4 frascos para injetáveis; por conseguinte, devem ser reconstituídos 7 frascos para injetáveis.
2. O número de frascos para injetáveis necessários para a perfusão deve ser retirado do frigorífico e reservado durante aproximadamente 30 minutos para permitir que igualem a temperatura ambiente.
3. Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído injetando lentamente 10,0 ml de água para injetáveis (*water for injection*, WFI) em cada frasco para injetáveis. Cada frasco para injetáveis produzirá 100 mg/10 ml (10 mg/ml). O impacto vigoroso da WFI no pó e a formação de espuma devem ser evitados. Isto é conseguido através da adição lenta, gota a gota da WFI ao longo da parede do frasco para injetáveis e não diretamente no pó liofilizado. Cada frasco para injetáveis deve ser inclinado e rodado suavemente para dissolver o pó liofilizado. Não deve ser invertido, rodado ou agitado.

- Deve ser realizada uma inspeção visual imediata nos frascos para injetáveis reconstituídos para deteção de partículas e descoloração. Se, após inspeção imediata, observar partículas ou se a solução estiver descolorada, o medicamento reconstituído não deve ser utilizado. Deve-se deixar a solução dissolver.

Diluição

- A solução reconstituída deve ser diluída em 5% de glucose em água para uma concentração final de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Consultar a Tabela 6 para o volume de perfusão total recomendado com base no peso do doente.
- O volume da solução reconstituída de cada frasco para injetáveis deve ser retirado lentamente (calculado de acordo com o peso do doente).
- A solução reconstituída deve ser adicionada lenta e diretamente na solução de glucose a 5%. A formação de espuma ou agitação do saco de perfusão deve ser evitada. A introdução de ar no saco de perfusão deve ser evitada.
- Para misturar a solução do saco de perfusão, inverter suavemente ou massajar o saco de perfusão para misturar. Não deve ser agitado.
- Para evitar a administração de partículas inadvertidamente introduzidas durante a preparação da dose IV, recomenda-se a utilização de um filtro em linha de 0,2 µm de baixa ligação às proteínas, para administrar Nexviadyme. Depois de a perfusão estar concluída, a linha intravenosa deve ser enxaguada com glucose a 5% em água.
- Nexviadyme não deve ser perfundido na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

Tabela 6 – Volumes de perfusão intravenosa projetados para administração de Nexviadyme com o peso do doente na dose de 20 e 40 mg/kg

Intervalo de peso do doente (kg)	Volume total de perfusão para 20 mg/kg (ml)	Volume total de perfusão para 40 mg/kg (ml)
1,25 a 5	50	50
5,1 a 10	50	100
10,1 a 20	100	200
20,1 a 30	150	300
30,1 a 35	200	400
35,1 a 50	250	500
50,1 a 60	300	600
60,1 a 100	500	1.000
100,1 a 120	600	1.200
120,1 a 140	700	1.400
140,1 a 160	800	1.600
160,1 a 180	900	1.800
180,1 a 200	1.000	2.000

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 Junho 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Bélgica

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do Nexviadyme em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo a comunicação pelos *media*, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa. O programa educacional tem como objetivo aumentar o conhecimento sobre o serviço de imunovigilância e dar suporte para a administração correta e segura do medicamento em ambiente doméstico.

O Titular de AIM deve garantir que em cada estado membro onde o Nexviadyme é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) que podem prescrever, dispensar ou administrar o Nexviadyme recebam o seguinte pacote educacional a ser divulgado através de organismos profissionais:

- Guia para os profissionais de saúde (PS) para o serviço de Imunovigilância e
- Guia de perfusão domiciliária para os PS

O guia para o PS para o serviço de Imunovigilância deve incluir os seguintes elementos-chave:

- Recomendações de testagem
 - A colheita de amostras de soro basal antes da primeira perfusão é fortemente aconselhada.
 - Os títulos de anticorpos Imunoglobulina G (IgG) devem ser regularmente monitorizados e o teste de anticorpo antimedicamento IgG (AAM) deve ser considerado se os doentes não responderem à terapêutica.
 - Os doentes tratados podem ser testados para anticorpos inibitórios se apresentarem uma diminuição no benefício clínico apesar de tratamento contínuo com Nexviadyme.
 - Os testes imunológicos desencadeados por acontecimentos adversos, incluindo AAM IgG e Imunoglobulina E (IgE), devem ser considerados para doentes em risco de reações alérgicas ou reações anafiláticas prévias ao Myozyme (alglucosidase alfa).
 - Os testes imunológicos desencadeados por acontecimentos adversos devem também ser considerados em doentes que apresentem reações associadas à perfusão (IARs) moderadas/graves ou recorrentes indicativas de reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas.
- Aspetos práticos de serviço de testagem e detalhes de contacto
 - Descrição dos serviços de testagem: testes disponíveis, indicação para testagem, tipos de amostra, frequência da testagem, tempo de colheita
 - Procedimento de testagem: diagrama com o resumo dos passos principais para os PS requisitarem os serviços de testagem de especialidade.

O guia de perfusão domiciliária para os PS que servirá de documento de treino para os PS que irão realizar a perfusão domiciliária deve conter as mensagens seguintes:

- Requisitos e organização das perfusões domiciliárias incluindo equipamento, tratamento prévio e tratamentos de emergência;
- Detalhes na preparação e administração do Nexviadyme, incluindo todos os passos de preparação reconstituição, diluição e administração
- Avaliação médica do doente anterior à administração da perfusão domiciliária.
- Informação acerca dos sinais e sintomas relacionados com reações associados à perfusão e ações recomendadas para a gestão de reações adversas quando ocorrem sintomas.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nexviadyme 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
avalglucosidase alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de avalglucosidase alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Glicina
Manitol
Polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis
10 frascos para injetáveis
25 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização intravenosa após reconstituição e diluição.
Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Utilizar imediatamente após diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1579/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/21/1579/002 5 frascos para injetáveis
EU/1/21/1579/003 10 frascos para injetáveis
EU/1/21/1579/004 25 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nexviadyme 100 mg pó para concentrado
avalglucosidase alfa
Utilização IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

Sanofi B.V.-NL

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Nexviadyme 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão avalglucosidase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Nexviadyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nexviadyme
3. Como é administrado Nexviadyme
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar o Nexviadyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nexviadyme e para que é utilizado

O que é Nexviadyme

O Nexviadyme contém uma enzima chamada avalglucosidase alfa – é uma cópia da enzima natural chamada alfa-glucosidase ácida (AGA) que está em falta nas pessoas com a doença de Pompe.

Para que é utilizado o Nexviadyme

O Nexviadyme é usado para tratar pessoas de todas as idades com doença de Pompe.

As pessoas com doença de Pompe têm níveis baixos da enzima alfa-glucosidase ácida (AGA). Esta enzima ajuda a controlar os níveis de glicogénio (um tipo de hidratos de carbono) no organismo. O glicogénio fornece energia ao organismo, mas na doença de Pompe níveis elevados de glicogénio acumulam-se em diferentes músculos, danificando-os. Este medicamento substitui a enzima em falta para que o corpo possa reduzir a acumulação do glicogénio.

2. O que precisa de saber antes de tomar Nexviadyme

Não utilize Nexviadyme

Se teve reações alérgicas (hipersensibilidade) potencialmente fatais à avalglucosidase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6) e estas reações ocorreram outra vez após a interrupção e recomeço da administração do medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Nexviadyme.

Fale com o seu médico imediatamente se o tratamento com Nexviadyme causar:

- reações alérgicas, incluindo anafilaxia (uma reação alérgica grave) – ver “Possíveis Efeitos Indesejáveis” abaixo para saber os sintomas.
- reação associada à perfusão quando está a receber o medicamento ou algumas horas depois – ver “Possíveis Efeitos Indesejáveis” abaixo para saber os sintomas.

Informe também o seu médico se tiver inchaço nas suas pernas ou inchaço generalizado no seu corpo. O seu médico irá decidir se a sua perfusão de Nexviadyme deve ser interrompida e o seu médico irá dar-lhe um tratamento médico apropriado. O seu médico irá também decidir se pode continuar a receber alvalglucosidase alfa.

Outros medicamentos e Nexviadyme

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não existe informação sobre a utilização de Nexviadyme em mulheres grávidas. Não pode receber Nexviadyme durante a gravidez, a menos que o seu médico o recomende especificamente. Você e o seu médico devem decidir se pode utilizar Nexviadyme se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Nexviadyme sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Uma vez que tonturas, tensão arterial baixa e sonolência podem ocorrer como reações associadas à perfusão, isto pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas no dia da perfusão.

3. Como utilizar Nexviadyme

O Nexviadyme ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento da doença de Pompe.

Pode receber outros medicamentos antes de receber Nexviadyme, para reduzir alguns efeitos indesejáveis. Tais medicamentos incluem um anti-histamínico, um esteroide e um medicamento (como o paracetamol) para reduzir a febre.

A dose de Nexviadyme baseia-se no seu peso e ser-lhe-á administrada uma vez a cada duas semanas.

- A dose recomendada de Nexviadyme é de 20 mg/kg de peso corporal.

Perfusão em casa

O seu médico pode considerar que pode receber a perfusão em casa de Nexviadyme se for seguro e conveniente fazê-lo. Se tiver algum efeito indesejável durante uma perfusão de Nexviadyme, o membro da equipa de perfusão domiciliária pode interromper a perfusão e começar o tratamento médico adequado.

Instruções para utilização adequada

O Nexviadyme é administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa). É fornecido ao profissional de saúde sob a forma de um pó para misturar com água esterilizada e posteriormente diluir com glucose antes de ser administrado.

Se lhe for administrado mais Nexviadyme do que deveria

Uma taxa de perfusão excessiva de Nexviadyme pode resultar em afrontamentos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Nexviadyme

Caso tenha falhado uma perfusão, contacte o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Nexviadyme

Fale com o seu médico se quiser interromper o tratamento com Nexviadyme. Os sintomas da sua doença podem piorar se interromper o tratamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Os efeitos indesejáveis ocorrem maioritariamente quando os doentes estão a receber Nexviadyme por perfusão ou pouco tempo após a administração. Tem de dizer imediatamente ao seu médico se desenvolver uma reação associada à perfusão ou uma reação alérgica. O seu médico pode administrar-lhe medicamentos antes da sua perfusão para prevenir essas reações.

Reações associadas à perfusão

A maioria das reações associadas à perfusão são ligeiras ou moderadas. Os sintomas de reação associada à perfusão incluem desconforto no peito, aumento da tensão arterial, aumento da frequência cardíaca, arrepios, tosse, diarreia, cansaço, dor de cabeça, doença tipo gripe, náuseas, vômitos, olhos vermelhos, dor nos braços e pernas, pele vermelha, comichão na pele, erupção na pele e urticária.

Reações alérgicas

As reações alérgicas podem incluir sintomas como dificuldade em respirar, pressão no peito (torácica), vermelhidão, tosse, tonturas, náuseas, vermelhidão nas palmas das mãos e pés, comichão nas palmas das mãos e pés, inchaço do lábio inferior e da língua, baixo nível de oxigénio no sangue e erupção cutânea.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Hipersensibilidade
- Dor de cabeça
- Náuseas
- Comichão na pele
- Erupção cutânea

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Anafilaxia (reação alérgica grave)
- Tonturas
- Sonolência
- Tremores
- Sensação de ardor
- Olhos vermelhos
- Comichão nos olhos
- Inchaço das pálpebras
- Batimentos cardíacos rápidos
- Afrontamento
- Tensão arterial alta
- Tensão arterial baixa
- Pele e lábios azulados
- Rubor quente
- Pele pálida
- Tosse
- Dificuldade em respirar
- Irritação da garganta
- Dor na boca e garganta
- Diarreia
- Vômito
- Inchaço do lábio
- Inchaço da língua
- Dor abdominal (barriga)
- Dor do abdómen (barriga) superior
- Indigestão
- Urticária

- Vermelhidão nas mãos
- Vermelhidão da pele
- Erupção cutânea avermelhada
- Suor excessivo
- Erupção cutânea pruriginosa
- Placa cutânea
- Espasmos musculares
- Moinhas musculares
- Dor no braço ou perna
- Dor do flanco
- Cansaço
- Arrepios
- Febre
- Desconforto no peito
- Dor
- Doença tipo gripe
- Dor no local de perfusão
- Baixo nível de oxigénio no sangue
- Fraqueza
- Inchaço da face
- Sensação de frio ou calor

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Inflamação dos olhos
- Adormecimento ou formigueiro
- Olhos lacrimejantes
- Batimentos cardíacos extra
- Respiração rápida
- Inchaço da garganta
- Dormência na boca, língua ou lábios
- Formigueiro na boca, língua ou lábios
- Dificuldade em engolir
- Inchaço da pele
- Descoloração da pele
- Dor facial
- Aumento da temperatura corporal
- Perda de tecido no local da perfusão
- Dor articular no local de perfusão
- Erupção na pele no local de perfusão
- Reação no local de perfusão
- Comichão no local de perfusão
- Inchaço (edema) localizado
- Inchaço dos braços e pernas
- Sons respiratórios anormais (síbilo)
- Análise de sangue para deteção de inflamação
- Sensibilidade reduzida ao toque, dor e temperatura
- Desconforto oral (incluindo sensação de ardor labial)

Os efeitos indesejáveis notificados em crianças e adolescentes foram semelhantes aos observados em adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Nexviadyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis por abrir:

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Solução reconstituída:

Após reconstituição, recomenda-se a utilização imediata para diluição. A solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas quando refrigerada entre 2°C – 8°C.

Solução diluída:

Após diluição, recomenda-se a utilização imediata. A solução diluída pode ser conservada durante 24 horas a 2°C a 8°C, seguido de 9 horas à temperatura ambiente (até 25°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nexviadyme

A substância ativa é a avalglucosidase alfa. Um frasco para injetáveis contém 100 mg de avalglucosidase alfa. Após reconstituição, a solução contém 10 mg de avalglucosidase alfa por ml e, após diluição, a concentração varia de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml.

Os outros componentes são

- Histidina
- Cloridrato de histidina mono-hidratada
- Glicina
- Manitol
- Polissorbato 80

Qual o aspeto de Nexviadyme e conteúdo da embalagem

Avalglucosidase alfa é um pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (100 mg/frasco para injetáveis). Cada embalagem contém 1, 5, 10 ou 25 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O pó é branco a amarelo-pálido. Após a reconstituição, é uma solução límpida, incolor a amarelo-pálido. A solução reconstituída tem de ser ainda diluída.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado :

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 AEBE
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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Reconstituição

Utilizar técnica assética durante a reconstituição.

1. Determinar o número de frascos para injetáveis a serem reconstituídos com base no peso individual do doente e na dose recomendada de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.

Peso do doente (kg) x dose (mg/kg) = dose do doente (em mg). Dose do doente (em mg) dividida por 100 mg/frasco para injetáveis = número de frascos para injetáveis a reconstituir. Se o número de frascos para injetáveis incluir uma fração, arredonde para o número inteiro seguinte.

Exemplo: Peso do doente (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose do doente (320 mg). 320 mg dividido por 100 mg/frasco para injetáveis = 3,2 frascos para injetáveis; por conseguinte, devem ser reconstituídos 4 frascos para injetáveis.

Exemplo: Peso do doente (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose do doente (640 mg).

640 mg dividido por 100 mg/frasco para injetáveis = 6,4 frascos; por conseguinte, devem ser reconstituídos 7 frascos.

2. Retirar do frigorífico o número de frascos para injetáveis necessários para a perfusão e reserve durante aproximadamente 30 minutos para permitir que igualem a temperatura ambiente.
3. Reconstituir cada frasco para injetáveis injetando lentamente 10,0 ml de água para injeções (WFI) em cada frasco para injetáveis. Cada frasco para injetáveis produzirá 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Evite o impacto vigoroso do WFI no pó e evite a formação de espuma. Isto é feito lentamente, gota a gota, pela adição da água para injeção pela parede interior do frasco para injetáveis e não diretamente no pó liofilizado. Incline e rode cada frasco para injetáveis com cuidado. Não inverta, role ou agite.
4. Realizar uma inspeção visual imediata nos frascos para injetáveis reconstituídos para deteção de partículas e descoloração. Se, após inspeção imediata, observar partículas ou se a solução estiver descolorada, não utilizar. Deixar a solução dissolver-se.

Diluição

5. A solução reconstituída deve ser diluída em 5% de glucose em água para uma concentração final de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Ver Tabela 1 para o volume total de perfusão recomendado com base no peso do doente.
6. Retirar lentamente o volume de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis (calculado de acordo com o peso do doente).
7. Adicionar a solução reconstituída lenta e diretamente na solução de glucose a 5%. Evitar a formação de espuma ou agitação do saco de perfusão. Evite a introdução de ar no saco de perfusão.
8. Inverter suavemente ou massajar o saco de perfusão para misturar. Não agitar.
9. Para evitar a administração de partículas inadvertidamente introduzidas durante a preparação da dose IV, recomenda-se a utilização de um filtro em linha de 0,2 µm de baixa ligação às proteínas, para administrar Nexviadyme. Depois de a perfusão estar concluída, enxague a linha intravenosa com glucose a 5% em água.
10. Não perfundir Nexviadyme na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

Tabela 1: Volumes de perfusão intravenosa projetados para administração de Nexviadyme pelo peso do doente na dose de 20 mg/kg e 40 mg/kg

Intervalo de peso do doente (kg)	Volume total de perfusão (ml) para 20 mg/kg	Volume total de perfusão (ml) para 40 mg/kg
1,25 a 5	50	50
5,1 a 10	50	100
10,1 a 20	100	200
20,1 a 30	150	300
30,1 a 35	200	400
35,1 a 50	250	500
50,1 a 60	300	600
60,1 a 100	500	1.000
100,1 a 120	600	1.200
120,1 a 140	700	1.400
140,1 a 160	800	1.600
160,1 a 180	900	1.800
180,1 a 200	1.000	2.000

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Perfusão domiciliária

A perfusão de Nexviadyme em casa pode ser considerada para doentes que estejam a tolerar bem as suas perfusões e não tenham historial de IARs moderadas ou graves, há alguns meses. A decisão de um doente passar para a perfusão domiciliária deve ser tomada após avaliação e recomendação do seu médico assistente. As comorbilidades subjacentes de um doente e a capacidade de aderir aos requisitos de perfusão domiciliária têm de ser tidas em consideração ao avaliar o doente quanto à elegibilidade para receber perfusão domiciliária. Devem ser considerados os seguintes critérios:

- O doente não pode ter uma condição simultânea em curso que, na opinião do médico, possa afetar a capacidade do doente para tolerar a perfusão.

- O doente é considerado clinicamente estável. Tem de ser realizada uma avaliação abrangente antes do início da perfusão domiciliária.
- O doente tem de ter recebido perfusões de Nexviadyme supervisionado por um médico com experiência na gestão de doentes de Pompe durante alguns meses num hospital ou num outro contexto apropriado de tratamento de doentes em ambulatório. Um padrão de perfusões bem toleradas sem IARs, ou IARs ligeiras que foram controladas com pré-medicação, é um pré-requisito para o início da perfusão domiciliária.
- O doente tem de estar disposto e capaz de cumprir com os procedimentos de perfusão domiciliária
- As infraestruturas de perfusão no domicílio, recursos e procedimentos, incluindo formação, têm de ser estabelecidos e disponibilizados ao profissional de saúde. O profissional de saúde deve estar disponível a qualquer momento durante a perfusão domiciliária e por um período específico após a perfusão, dependendo da tolerância do doente antes de iniciar a perfusão no domicílio.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão domiciliária o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido e um tratamento médico adequado deve ser iniciado. As perfusões subsequentes podem ter de ocorrer num hospital ou noutro contexto apropriado de tratamento de doentes em ambulatório, até que não ocorra qualquer reação adversa. A dose e a taxa de perfusão não podem ser alteradas sem consultar o médico responsável.