

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. 1. NÁZOV LIEKU

Nexviadyme 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg avalglukozidázy alfa.

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka celkový extrahovateľný objem 10,0 ml s koncentráciou 10 mg avalglukozidázy alfa* na ml.

*Avalglukozidáza alfa je ľudská kyslá α -glukozidáza produkovaná ovariálnymi bunkami čínskych škrečkov (CHO) rekombinantnou DNA technológiou, ktorá je následne konjugovaná s približne 7 štruktúrami hexamanózy (každá obsahuje dve koncové skupiny manózy-6-fosfátu (M6P)) na oxidované zvyšky kyseliny sialovej na molekule, čím sa zvyšujú hladiny bis-M6P.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

Biely až bledožltý lyofilizovaný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nexviadyme (avalglukozidáza alfa) je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u pacientov s Pompeho chorobou (deficit kyslej α -glukozidázy).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nexviadymom má prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou alebo inými dedičnými metabolickými alebo neuromuskulárnymi ochoreniami.

Dávkovanie

Pacienti môžu byť premedikovaní antihistaminikami, antipyretikami a/alebo kortikosteroidmi na prevenciu výskytu alebo obmedzenie alergických reakcií.

Odporúčaná dávka avalglukozidázy alfa je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé 2 týždne.

Úprava dávky u pacientov s IOPD (infantile-onset Pompe disease, infantilná forma Pompeho choroby)

U pacientov s IOPD (IOPD, *infantile-onset Pompe disease, infantilná forma Pompeho choroby*), u ktorých pri dávke 20 mg/kg nedošlo k zlepšeniu alebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou týkajúcou sa srdcovej, respiračnej a/alebo motorickej funkcie, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky na

40 mg/kg každý druhý týždeň, ak neexistujú obavy ohľadom bezpečnosti (napr. závažná precitlivosť, anafylaktické reakcie alebo riziko hyperhydratácie).

U pacientov, ktorí netolerujú avalu glukozidázu alfa v dávke 40 mg/kg každý druhý týždeň (napr. závažná precitlivosť, anafylaktické reakcie alebo riziko hyperhydratácie) zvážte zníženie dávky na 20 mg/kg každý druhý týždeň. (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Staršie osoby

U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť avalu glukozidázy alfa u pacientov s poruchou funkcie pečene sa nehodnotila a u týchto pacientov nemožno odporučiť žiadny konkrétny dávkovací režim.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť avalu glukozidázy alfa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nehodnotila a u týchto pacientov nemožno odporučiť žiadny konkrétny dávkovací režim. (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (pacienti vo veku 6 mesiacov a mladší)

Bezpečnosť a účinnosť avalu glukozidázy alfa u detí vo veku 6 mesiacov a mladších neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch vo veku 6 mesiacov a mladších.

Spôsob podávania

Injekčné liekovky Nexviadyme sú určené iba na jednorázové použitie a liek sa má podávať formou intravenózneho infúzie.

Infúzia sa má podávať postupne so zvyšujúcou rýchlosťou v závislosti na odpovedi a komforte pacienta. Odporúča sa začať podávanie infúzie pri počiatočnej rýchlosti 1 mg/kg/hodinu a rýchlosť podávania postupne zvyšovať každých 30 minút, ak sa neprejavia žiadne príznaky reakcií súvisiacich s infúziou (IAR), v súlade s Tabuľkou 1. V každom kroku pred každým zvýšením rýchlosti infúzie je potrebné zmerať a vyhodnotiť vitálne funkcie.

Tabuľka 1: Schéma rýchlosti podávania infúzie

Odporúčaná dávka		Rýchlosť infúzie (mg/kg/hod)					Približné trvanie (h)
		1. krok	2. krok	3. krok	4. krok	5. krok	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 až 5
40 mg/kg	4-krokový postup	1	3	5	7	NA	7
	5-krokový postup ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a U pacientov s odporúčanou dávkou 20 mg/kg a s telesnou hmotnosťou 1,25 – 5 kg sa môže infúzia podávať maximálnou rýchlosťou 4,8 mg/kg/hodinu.

^b U pacientov s IOPD, ktorí nepociťujú zlepšenie, sa odporúča zvýšenie dávky na 40 mg/kg každý druhý týždeň. Pri telesnej hmotnosti 1,25 – 5 kg sa môže infúzia podávať maximálnou rýchlosťou 9,6 mg/kg/hod.

V prípade anafylaxie alebo závažnej reakcie z precitlivosti alebo závažných IAR sa musí podávanie Nexviadymu okamžite prerušiť a musí sa zahájiť vhodná liečba. V prípade miernych až stredne závažných reakcií z precitlivosti alebo IAR sa môže rýchlosť podávania infúzie spomaliť a/alebo dočasne zastaviť a je potrebné zahájiť zodpovedajúcu liečbu (pozri časť 4.4).

Príznaky môžu pretrvávajúť aj napriek dočasnému zastaveniu podávania infúzie; ošetrojúci lekár má preto počkať najmenej 30 minút, kým príznaky reakcií ustúpia, a až potom sa môže rozhodnúť

prerušit podávanie infúzie na zvyšok dňa. Ak príznaky ustúpia, má sa pokračovať v podávaní infúzie po dobu 30 minút pri polovičnej alebo nižšej rýchlosti, než pri ktorej došlo k výskytu reakcií, a následne zvýšiť rýchlosť podávania infúzie o 50 % po dobu 15 až 30 minút. Ak sa príznaky už neobjavia, má sa zvýšiť rýchlosť podávania infúzie na rýchlosť, pri ktorej sa reakcie vyskytli, a zväžiť ďalšie postupné zvyšovanie rýchlosti, a to až do maximálnej rýchlosti podávania.

Podávanie infúzie v domácom prostredí

Podávanie infúzie Nexviadymu v domácom prostredí sa môže zväžiť u pacientov, ktorí podávanie infúzie dobre znášajú a v anamnéze nemali niekoľko mesiacov výskyt stredne závažných ani závažných IAR. Rozhodnutie o prevedení pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí sa môže urobiť po starostlivom zhodnotení a odporúčení ošetrojúceho lekára. Pri hodnotení spôsobilosti pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí je potrebné vziať do úvahy základné komorbidity pacienta a jeho schopnosť dodržiavať požiadavky na podávanie infúzie v domácom prostredí. Zväžiť sa majú nasledujúce kritériá:

- Pacient nesmie súčasne mať žiadne ochorenie, ktoré by podľa názoru lekára mohlo ovplyvniť jeho schopnosť tolerovať infúziu.
- Pacientov zdravotný stav sa považuje za stabilný. Pred zahájením podávania infúzie v domácom prostredí sa musí vykonať komplexné vyšetrenie.
- Pacient musí niekoľko mesiacov dostávať infúzie Nexviadymu pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s Pompeho chorobou v nemocnici alebo v inom vhodnom zariadení poskytujúcom ambulantnú starostlivosť. Podmienkou pre začatie podávania infúzie v domácom prostredí je zdokumentovaný prehľad dobre znášaných infúzií bez IAR alebo s miernymi IAR zvládnutými premedikáciou.
- Pacient musí byť ochotný a schopný dodržiavať postupy podávania infúzie v domácom prostredí.
- Musí byť vytvorená vhodná infraštruktúra pre použitie podávania infúzie v domácom prostredí, vrátane potrebných zdrojov a postupov pre podávanie v domácom prostredí a príslušného zaškolenia, dostupná pre zdravotníckeho pracovníka. Zdravotnícky pracovník musí mať v domácom prostredí pacienta k dispozícii vybudovanú a dostupnú infraštruktúru, zdroje a postupy vrátane odbornej prípravy. Zdravotnícky pracovník má byť dostupný po celú dobu podávania infúzie v domácom prostredí a po stanovenú dobu po podaní infúzie, v závislosti na tolerancii infúzie pacientom pred začatím ich podávania v domácom prostredí.

Ak sa u pacienta počas podávania infúzie v domácom prostredí vyskytnú nežiaduce reakcie, má sa infúzia okamžite zastaviť a má sa zahájiť vhodná liečba (pozri časť 4.4). Možno bude potrebné podať nasledujúce infúzie v nemocnici alebo inom vhodnom zariadení ambulantnej starostlivosti, pokiaľ nežiaduci účinok neodoznie. Dávka a rýchlosť podávania infúzie sa nesmú meniť bez konzultácie so zodpovedným lekárom.

Pokyny na rekonštitúciu a zriadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 pri neúspešnej opätovnej stimulácii. (pozri časti 4.4 a 4.8)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie)

U pacientov liečených Nexviadymom boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8).

Počas podávania Nexviadymu musia byť k dispozícii primerané medicínske podporné opatrenia vrátane vybavenia pre kardiopulmonálnu resuscitáciu, najmä u pacientov so srdcovou hypertrofiou a u pacientov so značne zhoršenou respiračnou funkciou.

Ak sa vyskytne závažná precitlivenosť alebo anafylaxia, musí sa podávanie Nexviadymu okamžite ukončiť a musí sa zahájiť vhodná liečba. Je potrebné vziať do úvahy riziká a prínosy opakovaného podávania Nexviadymu po anafylaxii alebo závažnej reakcii z precitlivenosti. U niektorých pacientov sa vykonala opätovná stimulácia pri nižšej rýchlosti podávania infúzie v dávke nižšej, ako je odporúčaná dávka. U pacientov so závažnou precitlivenosťou sa môže zvážiť postup desenzibilizácie na Nexviadyme. Ak sa rozhodne o opätovnom podaní lieku, je potrebná mimoriadna opatrnosť a k dispozícii majú byť vhodné resuscitačné opatrenia. Akonáhle pacient začne dobre znášať infúziu, dávka sa môže zvyšovať tak, aby sa dosiahla schválená dávka.

Ak sa vyskytnú mierne alebo stredne závažné reakcie z precitlivenosti, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť alebo dočasne zastaviť.

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR, *Infusion-associated reaction*)

V klinických štúdiách boli hlásené prípady IAR, ktoré sa vyskytli kedykoľvek počas a/alebo do niekoľkých hodín po podaní infúzie Nexviadymu a ich výskyt bol pravdepodobnejší pri vyšších rýchlostiach podávania infúzie (pozri časť 4.8).

U pacientov s akútnym ochorením v čase podávania infúzie Nexviadymu je väčšie riziko výskytu IAR. Pacienti s pokročilým štádiom Pompeho choroby môžu mať zhoršenú srdcovú a respiračnú funkciu, a môžu mať preto predpoklady pre vyššie riziko vzniku závažných komplikácií spôsobených IAR. Na prevenciu alebo zníženie výskytu IAR sa môžu podávať antihistaminiká, antipyretiká a/alebo kortikosteroidy. IAR sa však môžu vyskytnúť u pacientov aj po premedikácii.

Ak sa vyskytnú závažné IAR, musí sa podávanie infúzie Nexviadymu okamžite prerušiť a musí zahájiť vhodnú liečbu. Po závažných IAR je následne potrebné vziať do úvahy výhody a riziká opätovného podávania Nexviadymu. U niektorých pacientov bola obnovená opätovná stimulácia pri nižšej rýchlosti podávania infúzie a nižšej, ako je odporúčaná dávka. Akonáhle pacient začne tolerovať infúziu, dávka sa môže zvyšovať až po dosiahnutí schválenej dávky. Ak sa vyskytnú mierne alebo stredne závažné IAR bez ohľadu na premedikáciu, zníženie rýchlosti podávania infúzie alebo dočasné zastavenie infúzie ich môže zmierniť (pozri časť 4.8).

Imunogenita

Protilátky proti liečivu (ADA, *anti-drug antibodies*), ktoré sa vytvárajú počas liečby, boli hlásené ako u doposiaľ neliečených pacientov (95 %), tak aj u pacientov predtým liečených (62 %) (pozri časť 4.8).

IAR a reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť nezávisle od tvorby ADA. Väčšina IAR a reakcií z precitlivenosti boli mierne alebo stredne závažné a zvládli sa štandardnými klinickými postupmi. V klinických štúdiách nemala tvorba ADA vplyv na klinickú účinnosť (pozri časť 4.8).

Vyšetrenie ADA možno zvážiť ak pacienti neodpovedajú na liečbu. U pacientov s rizikom alergickej reakcie alebo s predchádzajúcou anafylaktickou reakciou na alglukozidázu alfa je možné zvážiť imunologické testovanie založené na nežiaducich udalostiach, vrátane IgG a IgE ADA.

V prípade záujmu o informácie o službách testovania Sanofi Specialty Care kontaktujte miestneho zástupcu spoločnosti Sanofi alebo Sanofi EU Medical Services.

Riziko akútneho kardiorespiračného zlyhania

Pri podávaní Nexviadymu pacientom náchylným na objemové preťaženie tekutinami alebo pacientom s akútnym základným respiračným ochorením, alebo so zhoršenou funkciou srdcového a/alebo dýchacieho systému, u ktorých je indikované obmedzenie príjmu tekutín, je potrebná opatrnosť. Títo pacienti môžu byť počas infúzie vystavení riziku závažnej exacerbácie ochorenia srdcového alebo dýchacieho systému. Počas infúzie Nexviadymu musí byť dostupná primeraná lekárska podpora a monitorovacie opatrenia, a niektorí pacienti môžu vyžadovať dlhšie pozorovanie vychádzajúce z ich individuálnych potrieb.

Srdcová arytmia a náhla smrť počas celkovej anestézie na zavedenie centrálného venózneho katétra

U pacientov s IOPD so srdcovou hypertrofiou je pri podávaní celkovej anestézie na zavedenie centrálného venózneho katétra alebo pri iných chirurgických výkonoch potrebná opatrnosť. U pacientov s IOPD so srdcovou hypertrofiou bola s použitím celkovej anestézie spojená srdcová arytmia vrátane ventrikulárnej fibrilácie, ventrikulárnej tachykardie a bradykardie, vedúca k zástave srdca alebo náhlej srdcovej smrti alebo vyžadujúca kardiálnu resuscitáciu alebo defibriláciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií. Pretože sa jedná o rekombinantný ľudský proteín, u avalglukozidázy alfa sa nepredpokladajú liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Nexviadymu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Nepriame účinky na plod u myši sa považovali za súvisiace s anafylaktickou odpoveďou na avalglukozidázu alfa (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o tom, či je používanie Nexviadymu bezpečné počas tehotenstva alebo nie. Nexviadyme sa má používať počas tehotenstva, iba ak potenciálny prínos pre matku preváži nad potenciálnymi rizikami vrátane rizík pre plod.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti Nexviadymu v materskom mlieku alebo o účinkoch Nexviadymu na produkciu mlieka alebo na dojčené dieťa. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o tom, či je používanie Nexviadymu bezpečné počas dojčenia alebo nie. Nexviadyme sa má používať počas dojčenia, iba ak potenciálny prínos pre matku preváži nad potenciálnymi rizikami vrátane rizík pre dojčené dieťa (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch Nexviadymu na ľudskú plodnosť. Štúdie na zvieratách u myši nepreukázali žiadne poškodenie samčej ani samičej plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nexviadyme môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pretože závrat, hypotenzia a somnolencia boli hlásené ako IAR, môže byť ovplyvnená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v deň podania infúzie (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Závažné nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených Nexviadymom boli respiračná tieseň

a zimnica u 1,4 % pacientov a u 0,7 % pacientov to boli bolesť hlavy, dyspnoe, hypoxia, opuch jazyka, nevoľnosť, pruritus, žihľavka, zmena farby kože, nepríjemný pocit na hrudi, horúčka, zvýšený alebo znížený krvný tlak, zvýšená telesná teplota, zvýšená tepová frekvencia a znížená saturácia kyslíkom. Reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 60,6 % pacientov, anafylaxia u 2,8 % a IAR u 39,4 % pacientov. Celkovo bola u 4,9 % pacientov, ktorým sa podával Nexviadyme v klinických štúdiách, liečba natrvalo prerušená, u 2,8 % pacientov bola liečba prerušená z dôvodu nasledovných udalostí považovaných za súvisiacich s podávaním Nexviadymu: respiračná tieseň, nepríjemný pocit na hrudi, závrat, kašeľ, nevoľnosť, sčervenenie, očná hyperémia, žihľavka a erytém.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek (ADR) (> 5 %) boli pruritus (13,4 %), nevoľnosť (12 %), bolesť hlavy (10,6 %), vyrážka (10,6 %), žihľavka (8,5 %), zimnica (7,7 %), únava (7,7 %) a erytém (5,6 %).

Súhrnná analýza bezpečnosti zo 4 klinických štúdií (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO a LTS13769/NEO-EXT) zahŕňala celkovo 142 pacientov (118 dospelých a 24 pediatrických pacientov (1 pediatrický pacient priamo zaradený do otvoreného predĺženia štúdie 1)) liečených Nexviadymom. Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov liečených Nexviadymom v súhrnnej analýze klinických štúdií sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov zoradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Vzhľadom na malú populáciu pacientov sa nežiaduca reakcia hlásená u 2 pacientov klasifikuje ako častá. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov liečených Nexviadymom v súhrnnej analýze klinických štúdií (N=142)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný názov
Infekcie a nákazy	Menej časté	Konjunktivitída
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté Časté	Precitlivenosť Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Menej časté	Bolesť hlavy Závrat Tremor Somnolencia Pocit pálenia Parestézia
Poruchy oka	Časté Časté Časté Časté Menej časté	Očná hyperémia Hyperémia spojoviek Očný pruritus Edém očného viečka Zvýšené slzenie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté Menej časté	Tachykardia Komorové extrasystoly
Poruchy ciev	Časté Časté Časté Časté Časté Časté	Hypertenzia Sčervenenie Hypotenzia Cyanóza Návaly horúčavy Bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté	Kašeľ Dyspnoe Respiračná tieseň Podráždenie hrdla Orofaryngeálna bolesť Tachypnoe Edém hrtana
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté	Nevoľnosť Hnačka Vracanie Opuch pier Opuch jazyka Bolesť brucha Bolesť v hornej časti brucha Dyspepsia Orálna hypestézia Orálna parestézia Dysfágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté	Pruritus Vyrážka Žihľavka Erytém Palmárny erytém Hyperhidróza Erytematózna vyrážka Svrživá vyrážka Kožný plak Angioedém Zmena farby kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Časté Časté Časté	Svalové kŕče Myalgia Bolesť v končatinách Bolesť v boku
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Časté	Únava Zimnica

	Časté	Nepříjemný pocit na hrudi
	Časté	Boleť
	Časté	Ochorenie podobné chripke
	Časté	Boleť v mieste podania
	Časté	Horúčka
	Časté	Asténia
	Časté	Opuch tváre
	Časté	Pocit chladu
	Časté	Pocit tepla
	Časté	Stagnácia
	Menej časté	Boleť tváre
	Menej časté	Hypertermia
	Menej časté	Extravazácia v mieste podania
	Menej časté	Boleť kĺbov v mieste podania
	Menej časté	Vyrážka v mieste podania
	Menej časté	Reakcia v mieste podania
	Menej časté	Žihľavka v mieste podania
	Menej časté	Lokalizovaný edém
	Menej časté	Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšený krvný tlak
	Časté	Znížená saturácia kyslíkom
	Časté	Zvýšená telesná teplota
	Menej časté	Zvýšená tepová frekvencia
	Menej časté	Abnormálne zvuky pri dýchaní
	Menej časté	Zvýšený faktor komplementu
	Menej časté	Zvýšená hladina imúnneho komplexu

Tabuľka 2 obsahuje nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ktoré sa na základe SPC alglukozidázy alfa považujú za biologicky pravdepodobne súvisiace s avalglukozidázou alfa.

V porovnávacjej štúdii EFC14028/COMET bolo 100 pacientov s LOPD (*late-onset Pompe disease, neskorá forma Pompeho choroby*) vo veku 16 až 78 rokov, ktorí predtým neboli liečení enzýmovou substitučnou liečbou, liečených buď s 20 mg/kg Nexviadymu (n=51), alebo 20 mg/kg alglukozidázy alfa (n=49). Počas dvojito zaslepeného aktívne kontrolovaného obdobia 49 týždňov, boli závažné nežiaduce reakcie hlásené u 2 % pacientov liečených Nexviadymom a 6,1 % pacientov liečených alglukozidázou alfa. Celkovo 8,2 % pacientov užívajúcich alglukozidázu alfa v štúdii trvalo prerušilo liečbu pre nežiaduce reakcie; žiadny z pacientov zo skupiny liečených Nexviadymom liečbu trvale neprerušil. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 5 %) u pacientov liečených Nexviadymom boli bolesť hlavy, nevoľnosť, svrbenie, žihľavka a únava.

95 pacientov, ktorí vstúpili do otvoreného predĺženia štúdie EFC14028/COMET, pozostávalo z 51 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Nexviadymom a 44 pacientov, ktorí boli prestavení z liečby alglukozidázou alfa na liečbu Nexviadymom.

Počas obdobia otvoreného predĺženia štúdie boli hlásené závažné nežiaduce reakcie u 3 (5,8 %) pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Nexviadymom počas celej štúdie, a u 3 (6,8 %) pacientov, ktorí boli prestavení na liečbu Nexviadymom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (> 5 %) pacientmi, ktorí pokračovali v liečbe Nexviadymom počas celej štúdie, boli nevoľnosť, zimnica, erytém, pruritus a žihľavka. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (> 5 %) pacientmi, ktorí boli prestavení na liečbu Nexviadymom, boli pruritus, vyrážka, bolesť hlavy, nevoľnosť, zimnica, únava a žihľavka.

U dodatočne zaradeného pediatrického pacienta priamo do otvoreného predĺženia štúdie nebola hlásená žiadna nežiaduca reakcia ani IAR.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť (vrátane anafylaxie)

V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti sa u 86/142 (60,6 %) pacientov vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane 7/142 (4,9 %) pacientov, ktorí hlásili závažné reakcie z precitlivenosti, a 4/142 (2,8 %) pacientov, u ktorých sa vyskytla anafylaxia. Niektoré reakcie z precitlivenosti boli

sprostredkované IgE. Prejavy a príznaky anafylaxie zahŕňali opuch jazyka, hypotenziu, hypoxiu, respiračnú tieseň, tlak na hrudi, generalizovaný edém, generalizované sčervenenie, pocit tepla, kašeľ, závrat, dyzartriu, zvieranie v hrdle, dysfágiu, nevoľnosť, sčervenenie dlaní, opuch dolnej pery, oslabené zvuky pri dýchaní, sčervenenie chodidiel, opuchnutý jazyk, svrbenie dlaní a chodidiel a desaturácia kyslíkom. Medzi príznaky závažných reakcií z precitlivenosti patrili opuch jazyka, respiračné zlyhanie, respiračná tieseň, generalizovaný edém, erytém, žihľavka a vyrážka.

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR)

V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti boli v klinických štúdiách IAR hlásené u približne 56/142 (39,4 %) pacientov liečených avalglukozidázou alfa. Závažné IAR boli hlásené u 6/142 (4,2 %) pacientov vrátane príznakov respiračnej tiesne, hypoxie, zvierania na hrudi, generalizovaného edému, opuchu jazyka, dysfágie, nevoľnosti, erytému, žihľavky a zvýšeného alebo zníženého krvného tlaku. IAR hlásené u viac ako 1 pacienta zahŕňali respiračnú tieseň, neprijemný pocit na hrudi, dyspnoe, kašeľ, zníženú saturáciu kyslíka, podráždenie hrdla, dyspepsiю, nevoľnosť, vracanie, hnačku, opuch pier, opuch jazyka, erytém, sčervenania dlaní, vyrážku, erytematóznu vyrážku, pruritus, žihľavku, hyperhidrózu, kožný plak, očné hyperémie, opuch očného viečka, opuch tváre, zvýšený alebo znížený krvný tlak, tachykardiu, bolesť hlavy, závrat, tremor, pocit pálenia, bolesť (vrátane bolesti v končatine, bolesti v hornej časti brucha, orofaryngeálnej bolesti a bolesti v boku), ospalosti, malátnosti (lenivosti), únavy, pyrexie, ochoreniu podobného chrípke, zimnice, návalu tepla, pocitu tepla alebo chladu, cyanóze a bledosti. Väčšina IAR sa hodnotila ako mierna až stredne závažná.

V porovnávacjej štúdii EFC14028/COMET bol počet pacientov s LOPD, ktorí hlásili aspoň 1 IAR nižší v skupine liečenej avalglukozidázou alfa (13/51 [25,5 %]) v porovnaní so skupinou liečenou alglukozidázou alfa (16/49 [32,7 %]). Závažné IAR neboli hlásené u žiadneho pacienta v skupine liečenej avalglukozidázou alfa a v skupine liečenej alglukozidázou alfa boli hlásené u 2 pacientov (závraty, poruchy zraku, hypotenzia, dýchavičnosť, studený pot a zimnica). Najčastejšie hlásené IAR vznikajúce pri liečbe (> 2 pacienti) v skupine liečenej avalglukozidázou alfa boli pruritus (7,8 %) a žihľavka (5,9 %) a v skupine liečenej alglukozidázou alfa to boli nevoľnosť (8,2 %), pruritus (8,2 %) a sčervenenie (6,1 %). Väčšina IAR hlásených u 7 (13,7 %) pacientov bola mierne závažná v skupine liečenej avalglukozidázou alfa a u 10 (20,4 %) pacientov v skupine liečenej alglukozidázou alfa.

Počas obdobia otvoreného predĺženia štúdie boli IAR hlásené u 12 (23,5 %) pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Nexviadymom počas celej štúdie. IAR hlásené u viac ako 1 pacienta boli nevoľnosť, zimnica, erytém, pruritus, pyrexia, žihľavka, vyrážka a očná hyperémia. IAR boli hlásené u 22 (50 %) pacientov, ktorí boli prestavení na liečbu Nexviadymom. IAR hlásené u viac ako 1 pacienta boli pruritus, bolesť hlavy, vyrážka, nevoľnosť, zimnica, únava, žihľavka, respiračná tieseň, pocit chladu, neprijemný pocit na hrudi, erytém, erytematózna vyrážka, svrbivá vyrážka, kožný plak, pocit pálenia, opuch pier a opuch jazyka. Počet IAR v oboch skupinách klesal s časom.

Imunogenita

Výskyt odpovede s tvorbou ADA proti avalglukozidáze alfa u pacientov s Pompeho chorobou liečených Nexviadymom je uvedený v tabuľke 3. Medián času do sérokonverzie bol 8,3 týždňa.

U doteraz neliečených dospelých pacientov bol výskyt IAR pozorovaný u ADA-pozitívnych aj ADA-negatívnych pacientov. Zvýšený výskyt IAR a precitlivenosti bol pozorovaný pri vyšších titroch IgG ADA. U doteraz neliečených pacientov bol pozorovaný trend zvyšovania incidencie IAR so zvyšujúcimi sa titrami ADA, pričom najvyšší výskyt IAR (69,2 %) bol hlásený pri vysokom rozmedzí maximálnych titrov ADA $\geq 12\ 800$ v porovnaní s incidenciou 33,3 % u pacientov so stredným titrom ADA 1 600 – 6 400, incidenciou 14,3 % u pacientov s nízkym titrom ADA 100 - 800 a incidenciou 33,3 % u tých, ktorí boli ADA negatívni. U dospelých pacientov liečených enzýmovou substitučnou liečbou (ERT, *enzyme replacement therapy*) bol výskyt IAR a precitlivenosti vyšší u pacientov, u ktorých sa vytvorili ADA počas liečby, v porovnaní s pacientmi, ktorí boli ADA negatívni. U jedného (1) doteraz neliečeného pacienta a u 2 pacientov s predchádzajúcou liečbou sa objavila anafylaxia. Výskyt IAR u pediatrických pacientov s pozitívnym a negatívnym stavom ADA bol podobný. U jedného liečeného pediatrického pacienta sa vyvinula anafylaxia (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdii EFC14028/COMET sa u 81 z 96 (84,4 %) pacientov vytvorili ADA počas liečby. U väčšiny pacientov sa vyvinul titer ADA v nízkom až strednom rozsahu, pričom 7 pacientov hlásilo vysoké titry pretrvávajúcich protilátok (HSAT, *High Sustained Antibody Titres*) proti Nexviadymu. Vyhodnotenie skríženej reaktivity ADA v 49. týždni preukázalo, že u pacientov sa vytvárajú protilátky, ktoré sú krížovo reaktívne na alglukozidázu alfa a Nexviadyme sa zistil u 3 (5,9 %) pacientov. U pacientov s vysokým titrom sa pozoroval premenlivý vplyv na farmakokinetiku (FK), farmakodynamiku (FD) a merania účinnosti, no u väčšiny pacientov výskyt ADA nemal klinicky významný vplyv na ukazovatele účinnosti (pozri časť 5.2).

Tabuľka 3: Výskyt ADA pri liečbe v populácii pacientov s LOPD a IOPD

	Nexviadyme					
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby ADA proti avalglukozidáze alfa ^a	V minulosti liečení pacienti ^b ADA proti avalglukozidáze alfa				
	Dospelí pacienti 20 mg/kg každý druhý týždeň	Dospelí pacienti 20 mg/kg každý druhý týždeň	Pediatric kí pacienti 20 mg/kg každý druhý týždeň	Pediatric kí pacienti 40 mg/kg každý druhý týždeň		
	(N = 62) N (%)	(N = 58) N (%)	(N = 6) N (%)	(N = 16) N (%)		
ADA na začiatku liečby	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)		
ADA vytvorené počas liečby	59 (95,2)	36 (62,1)	1(16,6)	9 (56,3)		
Neutralizačné protilátky NAb						
Oba typy NAb	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0		
Iba aktivita inhibičného enzýmu	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0		
Iba inhibícia absorpcie enzýmov	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5 %)		

^a Zahŕňa dvoch pediatrických pacientov

^b Predtým liečení pacienti dostávali liečbu s alglukozidázou alfa v rozmedzí 0,9-7,9 rokov u dospelých a 0,6-11,8 rokov u pediatrických pacientov pred alebo v priebehu klinickej štúdie.

^c Nie je určené

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie na liek hlásené z klinických štúdií u pediatrickej populácie (19 pediatrických pacientov s IOPD vo veku od 1 do 12 rokov (priemerný vek 6,8) a dvoch pediatrických pacientov (9 a 16 rokov) s LOPD) boli podobné ako tie hlásené u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prílišná rýchlosť infúzie lieku Nexviadyme môže spôsobiť nával tepla. V klinickej štúdii dostávali pediatrickí pacienti dávky do 40 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 2 týždne a po vyšších dávkach neboli identifikované žiadne špecifické prejavy a príznaky. Liečba nežiaducich reakcií je uvedená v častiach 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus - enzýmy, ATC kód: A16AB22

Mechanizmus účinku

Avalglukozidáza alfa je rekombinantná ľudská kyslá α -glukozidáza (rhGAA), ktorá poskytuje exogénny zdroj GAA. Avalglukozidáza alfa je modifikáciou alglukozidázy alfa, v ktorej je približne 7 hexamanózových štruktúr, z ktorých každá obsahuje 2 koncové skupiny manózy-6-fosfátu (bis-M6P), konjugovaných s oxidovanými zvyškami kyseliny sialovej na alglukozidáze alfa. Avalglukozidáza alfa vykazuje 15-násobné zvýšenie skupín manózy-6-fosfátu (M6P) v porovnaní s alglukozidázou alfa. Ukázalo sa, že väzba na receptory M6P na bunkovom povrchu sa uskutočňuje prostredníctvom sacharidových skupín na molekule GAA, potom je internalizovaná a transportovaná do lyzozómov, kde prechádza proteolytickým štiepením, ktoré vedie k zvýšenej enzymatickej aktivite na rozklad glykogénu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie s pacientmi s LOPD

Štúdia 1, EFC14028/COMET, bola nadnárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť Nexviadymu a alglukozidázy alfa u 100 pacientov s LOPD bez predchádzajúcej liečby vo veku 16 až 78 rokov na začiatku liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na základe východiskovej forsírovanej vitálnej kapacity (FVC), pohlavia, veku a krajiny a dostávali 20 mg/kg Nexviadymu alebo alglukozidázy alfa jedenkrát za dva týždne počas 12 mesiacov (49 týždňov).

Štúdia 1 zahŕňala obdobie otvorenej predĺženej liečby, kde boli všetci pacienti v skupine s alglukozidázou alfa prestavení na liečbu Nexviadymom a pokračovali v liečbe do minimálne 145. týždňa. Celkovo bolo do otvorenej fázy zaradených 95 pacientov (51 zo skupiny s Nexviadymom a 44 zo skupiny s alglukozidázou alfa). Dodatočne bol zaradený pediatrický pacient priamo do predĺženej liečby Nexviadymom.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie 1 bola zmena FVC predpovedaná v % vo vzpriamenej polohe od východiskovej hodnoty do 12 mesiacov (49. týždeň). V 49. týždni bola zmena priemeru LS (SE) FVC (v % náležité hodnoty (n.h.)) u pacientov liečených Nexviadymom a alglukozidázou alfa 2,89 % (0,88) a 0,46 % (0,93). Klinicky významný priemerný rozdiel LS 2,43 % (95 % CI: -0,13, 4,99) medzi Nexviadymom a FVC u alglukozidázy alfa prekročil vopred stanovenú hranicu neinferiority -1,1 a dosiahol štatistickú neinferioritu ($p=0,0074$). Štúdia nepreukázala štatistickú významnosť pre superioritu ($p=0,0626$) a testovanie sekundárnych cieľových ukazovateľov sa vykonalo bez úpravy multiplicity.

U pacientov, ktorí boli prestavení z liečby alglukozidázou alfa na liečbu Nexviadymom po 49. týždni, bola priemerná zmena LS FVC predpovedanej v % od 49. týždňa do 145. týždňa 0,81 (1,08) (95 % CI: -1,32; 2,95). Stabilizácia FVC predpovedanej v % sa zachovala po prestavení na liečbu Nexviadymom v skupine s alglukozidázou alfa s podobnými hodnotami ako v skupine liečenej Nexviadymom v

145. týždni. Pacienti, ktorí pokračovali v skupine liečenej Nexviadymom, si zachovali zlepšenie FVC predpovedanej v % v porovnaní s východiskovým stavom.

Výsledky pre primárny cieľový ukazovateľ sú podrobne uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zmena priemeru LS od východiskovej hodnoty do 49. týždňa pre FVC v % n.h. vo vzpriamenej polohe

		Nexviadyme (n=51)	Alglukozidáza alfa (n=49)
Forsírovaná vitálna kapacita v % n.h. vo vzpriamenej polohe			
Pred liečbou	Priemer (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
13. týždeň	Zmena priemeru LS (SE) oproti východiskovému stavu	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
25. týždeň	Zmena priemeru LS (SE) oproti východiskovému stavu	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
37. týždeň	Zmena priemeru LS (SE) oproti východiskovému stavu	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
49. týždeň	Priemer (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
	Zmena priemeru LS (SE) oproti východiskovému stavu	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Odhadovaný rozdiel medzi skupinami v zmene oproti východiskovému stavu do 49. týždňa (MMRM)	Priemer LS (95 % CI)	2,43 ^a (-0,13;4,99)	
	p-hodnota ^b	0,0074	
	p-hodnota ^c	0,0626	

MMRM (Mixed Model for Repeated Measures): zmiešaný model opakovaných meraní.

^a Vychádza z MMRM modelu, ktorý zahŕňa východiskovú hodnotu FVC predpokladanú v % (kontinuálna), pohlavie, vek (v rokoch na začiatku), liečebnú skupinu, návštevu, interakcie liečba-návšteva ako fixné efekty.

^b Hranica neinferiority -1.1 %

^c Superiorita nebola dosiahnutá

Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom štúdie 1 bola zmena celkovej vzdialenosti prejdenej za 6 minút (test vzdialenosti prejdenej za 6 minút, 6MWT) po 12 mesiacoch (49. týždeň) oproti východiskovému stavu. V 49. týždni bola zmena priemeru LS od východiskovej hodnoty (SE) pre 6MWT u pacientov liečených Nexviadymom a alglukozidázou alfa 32,21 m (9,93) a 2,19 m (10,40) v uvedenom poradí. Priemerný rozdiel LS v hodnote 30,01 m (95 % CI: 1,33,58,69) preukázal numerické zlepšenie pri liečbe Nexviadymom v porovnaní s alglukozidázou alfa. Výsledky pre 6MWT sú podrobne uvedené v tabuľke 5.

U pacientov, ktorí boli po 49. týždni prestavení z liečby alglukozidázou alfa na liečbu Nexviadymom, bola priemerná zmena LS v 6MWT (prejdená vzdialenosť v metroch) od 49. týždňa do 145. týždňa - 2,3 m (10,6), 95 % CI: -23,2; 18,7. V 145. týždni sa pozorovala stabilizácia 6MWT po prestavení

liečby v skupine s alglukozidázou alfa na Nexviadyme. Účastníci v skupine liečenej Nexviadymom si zachovali zlepšenie v porovnaní s východiskovým stavom.

Dodatočnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli maximálny inspiračný tlak (MIP), maximálny expiračný tlak (MEP), súhrnné skóre ručnej dynamometrie (HHD), rýchly test motorických funkcií (QMFT) a skóre SF-12 (dotazník kvality života v súvislosti so zdravím, skóre pre fyzické aj psychické komponenty). Výsledky pre tieto koncové ukazovatele sú podrobne uvedené v tabuľke 5.

U predtým neliečených pacientov s LOPD vo veku 16 až 78 rokov, ktorí začali liečbu Nexviadymom v dávke 20 mg/kg každý druhý týždeň, bola priemerná percentuálna (SD) zmena tetrasacharidov hexózy v moči v 49. týždni oproti východiskovému stavu -53,90 % (24,03), ktorá sa zachovala v 145. týždni na -53,35 % (72,73) u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Nexviadymom. U pacientov, ktorí začali liečbu alglukozidázou alfa v dávke 20 mg/kg každý druhý týždeň, bola priemerná percentuálna (SD) zmena tetrasacharidov hexózy v moči od východiskovej hodnoty do 49. týždňa -10,8 % (32,33), ďalej sa znížila na -48,04 % (41,97) v 145. týždni po prestavení liečby z alglukozidázy alfa na liečbu Nexviadymom.

Tabuľka 5: Zmena priemeru LS od východiskovej hodnoty do 49. týždňa pre dodatočné sekundárne koncové ukazovatele

Koncový ukazovateľ	Nexviadyme Zmena priemeru LS (SE)	Alglukozidáza Alfa Zmena priemeru LS (SE)	Rozdiel priemeru LS (95 % CI)
Test vzdialenosti prejdenej za 6 minút (6MWT) (v metroch) ^{a, b}	32,21 ^d (9,93)	2,19 ^d (10,40)	30,01 ^d (1,33;58,69)
Maximálny inspiračný tlak (MIP) (v % n.h.) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64;10,39)
Maximálny expiračný tlak (v % n.h.) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61;10,83)
Súhrnné skóre ručnej dynamometrie (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56;240,5)
Celkové skóre rýchleho testu motorických funkcií (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22;3,95)
Prieskum kvality života v oblasti zdravia (SF-12)	Skóre PCS ^d : 2,37 (0,99) Skóre MCS ^c : 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 Model MMRM pre vzdialenosť 6MWT sa upravuje pre východiskovú predpovedanú FVC v % n.h. a východiskovú hodnotu 6MWT (vzdialenosť prejdená v metroch), vek (v rokoch, na začiatku štúdie), pohlavie, liečebnú skupinu, návštevu a interakciu liečba-návšteva ako fixné efekty

^b Zmena priemeru LS (SE) oproti východiskovej hodnote v 13., 25. a 37. týždni bola 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) a 28,43 (9,06), v uvedenom poradí u skupiny s avalglukozidázou alfa a 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) a 15,49 (9,48), v uvedenom poradí u skupiny s alglukozidázou alfa.

^c Post-hoc analýza citlivosti s vyradením 4 pacientov (2 v každom liečebnom ramene) s suprafyziologickými východiskovými hodnotami MIP a MEP.

^d Súhrn fyzických komponentov

^e Súhrn psychických komponentov

V otvorenej, nekontrolovanej štúdii u pacientov s LOPD sa odhadované hodnoty FVC v % n. h. a 6MWT udržali počas dlhodobej liečby avalglukozidázou alfa 20 mg/kg každý druhý týždeň až po dobu 6 rokov.

Klinická štúdia s pacientmi s IOPD

Štúdia 2, ACT14132/mini-COMET, bola viacstupňová, otvorená multicentrická medzinárodná kohortová štúdia fázy 2 s opakovaným podávaním zvyšujúcej sa dávky Nexviadymu u pediatrických pacientov s IOPD (vo veku 1-12 rokov), u ktorých bol preukázaný buď klinické zhoršenie, alebo suboptimálna klinická odpoveď počas liečby alglukozidázou alfa. Do štúdie bolo zaradených celkovo 22 pacientov; v kohorte 1 bolo 6 pacientov, ktorí vykazovali klinické zhoršenie a dostávali 20 mg/kg každý druhý týždeň počas 25 týždňov, v kohorte 2 boli 5 pacienti, ktorí vykazovali klinické zhoršenie a dostávali 40 mg/kg každý druhý týždeň počas 25 týždňov, a v kohorte 3 boli 11 pacienti, ktorí vykázali suboptimálnu odpoveď a dostávali buď Nexviadyme v dávke 40 mg/kg každý druhý týždeň počas 25 týždňov (5 pacientov) alebo alglukozidázu alfa v stabilnej dávke, akú dostávali už pred zaradením do štúdie (v rozmedzí od 20 mg/kg každý druhý týždeň do 40 mg/kg týždenne) počas 25 týždňov (6 pacientov).

Primárnym cieľom štúdie 2 bolo vyhodnotiť bezpečnosť a znášanlivosť podávania Nexviadymu. Sekundárnym cieľom bolo určiť účinnosť Nexviadymu. Dáta preukázali stabilizáciu alebo zlepšenie výsledkov účinnosti meraní hrubej motoriky GMFM-88 (gross motor function classification measure-88), testu rýchlych motorických funkcií (QMFT), dotazníka pre hodnotenie postihnutia u pediatrických pacientov s Pompeho chorobou Pompe-Pedi (Pompe paediatric evaluation of disability inventory), skóre Z hmotnosti ľavej komory (LVM), meranie polohy očných viečok u pacientov, u ktorých bol predtým pozorovaný klinický pokles alebo nedostatočná kontrola pri liečbe alglukozidázou alfa. Účinok liečby bol výraznejší pri dávke 40 mg/kg podávanej každý druhý týždeň v porovnaní s dávkou 20 mg/kg podávanou každý druhý týždeň. U dvoch zo šiestich pacientov liečených liekom Nexviadyme v dávke 20 mg/kg každý druhý týždeň (kohorta 1) sa preukázalo ďalšie klinické zhoršenie a v 55. a 61. týždni sa im dávka zvýšila z 20 na 40 mg/kg každý druhý týždeň. Všetci pacienti, ktorí dostávali 40 mg/kg každý druhý týždeň, ďalej dostávali túto dávku po celú dobu štúdie bez ďalšieho klinického zhoršenia.

U pediatrických pacientov s IOPD (vo veku <18 rokov) liečených Nexviadymom v dávke 40 mg/kg každý druhý týždeň, u ktorých sa počas liečby alglukozidázou alfa prejavilo buď klinické zhoršenie (kohorta 2), alebo suboptimálna klinická odpoveď (kohorta 3), bola priemerná percentuálna (SD) zmena tetrasacharidov hexózy v moči od východiskovej hodnoty po 6 mesiacoch -40,97 % (16,72) a -37,48 % (17,16). U pacientov, ktorí predtým odmietali liečbu Nexviadymom v dávke 20 mg/kg každý druhý týždeň, bola priemerná percentuálna zmena (SD) 0,34 % (42,09).

Dlhodobé účinky liečby Nexviadymom sa hodnotili u 10 pacientov v 49. týždni, u 8 pacientov v 73. týždni a u 3 pacientov v 97. týždni. U pacientov s IOPD, ktorých stav sa predtým pri podávaní alglukozidázy alfa zhoršoval, sa účinnosť na špecifické parametre zhoršenia vrátane motorických funkcií, hmotnosti ľavej srdcovej komory a meranie polohy očných viečok udržala až 2 roky.

Pediatrická populácia

Devätnásť pediatrických pacientov vo veku od 1 do 12 rokov s IOPD predtým liečených alglukozidázou alfa bolo liečených Nexviadymom (pozri časti 4.2 a 4.8) a dvaja pediatrickí pacienti vo veku 9 a 16 rokov s IOPD boli liečení Nexviadymom.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Nexviadymom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu Pompeho choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Pompeho register

Lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby registrovali pacientov s diagnostikovanou Pompeho chorobou na stránke www.registrynxt.com. V tomto registri sa budú anonymne zhromažďovať údaje o pacientoch. Cieľom „Pompeho registra“ sje zlepšenie porozumenia Pompeho choroby a sledovanie pacientov a ich odpovedí na enzýmovú substitučnú liečbu v priebehu času. Hlavným cieľom je zlepšenie klinických výsledkov u týchto pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s neskorou formou Pompeho choroby (LOPD)

Farmakokinetika avalglukozidázy alfa sa hodnotila v populačnej analýze u 75 pacientov s LOPD vo veku 16 až 78 rokov, ktorí dostávali 5 až 20 mg/kg avalglukozidázy alfa každý druhý týždeň.

Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby (IOPD)

Farmakokinetika avalglukozidázy alfa bola charakterizovaná u 16 pacientov vo veku od 1 do 12 rokov, ktorí boli liečení avalglukozidázou alfa, pričom 6 pacientov bolo liečených dávkami 20 mg/kg a 10 pacientov bolo liečených dávkami 40 mg/kg každý druhý týždeň. Všetci pacienti už mali skúsenosti s liečbou.

Absorpcia

U pacientov s LOPD bola pri štvorhodinovej i.v. infúzii 20 mg/kg podávanej každý druhý týždeň priemerná hodnota C_{max} 273 µg/ml (24 %) a priemerná hodnota AUC_{2W} 1220 µg.h/ml (29 %).

U pacientov s IOPD sa pri štvorhodinovej i.v. infúzii 20 mg/kg podávanej každý druhý týždeň a sedemhodinovej i.v. infúzii 40 mg/kg podávanej každý druhý týždeň pohybovala priemerná hodnota C_{max} v rozmedzí od 175 do 189 µg/ml pri dávke 20 mg/kg a v rozmedzí 205 až 403 µg/ml pri dávke 40 mg/kg. Priemerná hodnota AUC_{2W} sa pohybovala v rozmedzí od 805 do 923 µg•hod/ml pri dávke 20 mg/kg a v rozmedzí 1720 až 2630 µg•hod/ml pri dávke 40 mg/kg.

Distribúcia

U pacientov s LOPD predpovedal typický populačný FK model distribučný objem centrálného kompartmentu avalglukozidázy alfa 3,4 l.

U pacientov s IOPD liečených avalglukozidázou alfa v dávke 20 mg/kg a 40 mg/kg podávanej každý druhý týždeň sa priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave pohyboval medzi 3,5 až 5,4 l.

Eliminácia

U pacientov s LOPD bol lineárny klírens predpovedaný typickým populačným FK modelom 0,87 l/h. Po podaní 20 mg/kg každý druhý týždeň bol priemerný polčas eliminácie z plazmy 1,55 hodiny.

U pacientov s IOPD liečených avalglukozidázou alfa v dávke 20 mg/kg a 40 mg/kg podávanej každý druhý týždeň sa priemerný plazmatický klírens pohyboval od 0,53 do 0,70 l/h a priemerný polčas eliminácie z plazmy od 0,60 do 1,19 hodiny.

Linearita/nelinearita

Expozícia avalglukozidázy alfa sa zvýšila úmerne dávke v rozmedzí od 5 do 20 mg/kg u pacientov s LOPD a od 20 do 40 mg/kg u pacientov s IOPD. Po podaní dávky každý druhý týždeň sa nepozorovala žiadna akumulácia liečiva.

Imunogenita

V štúdií 1, EFC14028/COMET, sa u 95,2 % (59 zo 62 pacientov), ktorým bol podávaný Nexviadyne, vytvorili protilátky ADA počas liečby. Vzhľadom na variabilitu odpovede ADA sa u pacientov v 49. týždni nepotvrdil žiadny jednoznačný trend maximálneho titra ADA a ovplyvnenia PK.

Osobitné populácie

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s LOPD ukázali, že telesná hmotnosť, vek a pohlavie významne neovplyvnili farmakokinetiku avalglukozidázy alfa.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika avalglukozidázy alfa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku avalglukozidázy alfa. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov od 75 pacientov s LOPD, ktorí dostávali 20 mg/kg, vrátane 6 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie: 60 až 89 ml/min; východiskový stav), nebol pozorovaný žiadny relevantný vplyv poruchy funkcie obličiek na expozíciu avalglukozidázy alfa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných farmakokinetických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, ktoré zahŕňali koncové farmakologické ukazovatele bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Avalglukozidáza alfa nespôsobila žiadne nežiaduce účinky v kombinovanej štúdii samčej a samičej plodnosti u myši až do 50 mg/kg i.v. každý druhý deň (9,4 násobok ľudskej AUC v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 20 mg/kg každý druhý týždeň u pacientov s LOPD) (pozri časť 4.6).

V štúdii embryo-fetálnej toxicity na myšiach vyvolalo podanie avalglukozidázy alfa v najvyššej dávke 50 mg/kg/deň (17 násobok AUC u človeka v rovnovážnom stave pri odporúčanej 20 mg/kg každé dva týždne u pacientov s LOPD) k zvýšeniu postimplantačnej straty a priemerného počtu neskorých resorpcií. Pri dávke 20 mg/kg/deň (4,8 násobok AUC u človeka v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 20 mg/kg každé dva týždne u pacientov s LOPD). Avalglukozidáza alfa neprechádza placentou u myši, čo naznačuje, že embryofetálne účinky pri dávke 50 mg/kg/deň súviseli s toxicitou pre matku z imunologickej odpovede.

Neboli pozorované žiadne malformácie alebo vývojové odchýlky.

V štúdii embryo-fetálnej toxicity na králikoch, ktorým sa podávala avalglukozidáza alfa v dávke do 100 mg/kg/deň i.v. (91 násobok AUC u človeka v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 20 mg/kg každé dva týždne u pacientov s LOPD), sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V štúdii pre- a postnatálnej vývojovej toxicity na myšiach po podaní avalglukozidázy alfa raz za dva dni neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky. Hodnota NOAEL pre reprodukciu u samíc a pre životaschopnosť a rast potomstva predstavovala 50 mg/kg pri i.v. podaní každý druhý deň.

U juvenilných myši bola avalglukozidáza alfa všeobecne dobre tolerovaná pri i.v. podaní po dobu 9 týždňov v dávkach do 100 mg/kg každý druhý týždeň i.v. (~ 2 až 5 násobok AUC u človeka v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 40 mg/kg každé dva týždne u pacientov s IOPD). Najvyššia dávka testovaná u juvenilných zvierat však nestačí na vylúčenie potenciálneho rizika pre pacientov s IOPD pri dávke 40 mg / kg na základe hraničných hodnôt expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín

Histidínium-chlorid, monohydrát

Glycín

Manitol

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Keďže neboli vykonané štúdie kompatibility, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky - 4 roky

Rekonštituovaný liek

Po rekonštitúcii bola chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita po otvorení preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný produkt použiť okamžite.

Ak sa nepoužije na okamžité zriedenie, za čas a podmienky uchovávania pri použití pred zriedením je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by sa produkt nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C.

Zriedený liek

Po zriedení sa chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri použití preukázala medzi 0,5 mg/ml a 4 mg/ml počas 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C, po ktorých nasleduje 9 hodín pri izbovej teplote (do 25°C), aby bolo možné podať infúziu. Riedenie musí prebiehať za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri použití zodpovedá používateľ. Za bežných okolností by sa produkt nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C, po ktorých nasleduje 9 hodín pri izbovej teplote (do 25°C), aby bolo možné podať infúziu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke od 2°C do 8°C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (elastomérna guma), tesnením (hliník) a vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1, 5, 10 alebo 25 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky sú určené len na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia

Počas rekonštitúcie musí byť použitá aseptická technika.

1. Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú rekonštituovať, sa určí individuálne na základe hmotnosti pacienta a odporúčanej dávky 20 mg/kg alebo 40 mg/kg.
 $\text{Hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{dávka (mg/kg)} = \text{dávka pre daného pacienta (v mg)}$.
 $\text{Dávka pre pacienta (v mg)} / 100 \text{ mg/injekčná liekovka} = \text{počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu}$.
Ak počet injekčných liekoviek obsahuje celé číslo zaokrúhli sa nahor na najbližšie celé číslo.
Príklad: Hmotnosť pacienta (16 kg) x dávka (20 mg/kg) = dávka pre daného pacienta (320 mg).
 $320 \text{ mg} / 100 \text{ mg/injekčná liekovka} = 3,2 \text{ injekčné liekovky}$; t.j. je potrebné rekonštituovať 4 injekčné liekovky.

Příklad: Hmotnosť pacienta (16 kg) x dávka (40 mg/kg) = dávka pacienta (640 mg).
 $640 \text{ mg} / 100 \text{ mg/injekčná liekovka} = 6,4$ injekčných liekoviek; t.j. je potrebné rekonštituovať 7 injekčných liekoviek.

- Požadovaný počet injekčných liekoviek potrebných na infúziu má byť vybraný z chladničky a odložený na približne 30 minút, aby sa ohriali na izbovú teplotu.
- Obsah každej injekčnej liekovky sa musí rekonštituovať pomalým vstrekaním 10,0 ml vody na injekcie. Z jednej injekčnej liekovky možno získať 100 mg / 10 ml (10 mg / ml) roztoku. Treba sa vyhnúť prudkému nárazu vody na injekciu na prášok, aby sa nevytvorila pena. Postupuje sa tak, že sa voda na injekciu pridáva po kvapkách po stene injekčnej liekovky a nie priamo do lyofilizovaného prášku. Injekčná liekovka sa opatrne nakláňa a otáča, aby sa lyofilizovaný prášok rozpustil. Fľaška sa nesmie prevracáť, nesmie sa s ňou krúžiť ani trepať.
- Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke má byť ihneď vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti pevných častí alebo zmene farby. Ak sú pri okamžitej kontrole viditeľné cudzie častice alebo došlo k zmene farby, roztok sa nesmie používať. Nechajte roztok úplne rozpustiť.

Riedenie

- Rekonštituovaný roztok sa má zriediť v 5% roztoku glukózy vo vode na konečnú koncentráciu 0,5 mg / ml až 4 mg / ml. Odporúčaný celkový objem infúzie na základe hmotnosti pacienta je uvedený v Tabuľke 6.
- Zodpovedajúce množstvo rekonštituovaného roztoku (vypočítané podľa hmotnosti pacienta) sa má pomaly odobrať z liekovky.
- Rekonštituovaný roztok má byť pomaly a priamo pridaný do 5% roztoku glukózy. Treba sa vyhnúť tvorbe peny alebo premiešaniu obsahu infúzneho vaku. Je nutné zabrániť vniknutiu vzduchu do infúzneho vaku.
- Obsah infúzneho vaku sa premieša opatrným prevracaním alebo jemným trením. Infúzny vak sa nesmie trepať.
- Aby sa zabránilo podaniu neúmyselne zavedených častíc počas prípravy i.v. dávky, odporúča sa na podanie Nexviadymu použiť 0,2 µm in-line filter s nízkou väzbou bielkovín. Po dokončení infúzie je potrebné intravenózne katéter prepláchnuť 5% roztokom glukózy vo vode.
- Nexviadyme sa nesmie infúzne podať spolu s inými liekmi v tom istom intravenóznom katétri.

Tabuľka 6: Predpokladané objemy na podávanie intravenózneho infúzie Nexviadymu podľa hmotnosti pacienta pri dávke 20 a 40 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Celkový objem infúzie pre 20 mg/kg (ml)	Celkový objem infúzie pre 40 mg/kg (ml)
1,25 až 5	50	50
5,1 až 10	50	100
10,1 až 20	100	200
20,1 až 30	150	300
30,1 až 35	200	400
35,1 až 50	250	500
50,1 až 60	300	600
60,1 až 100	500	1000
100,1 až 120	600	1200
120,1 až 140	700	1400
140,1 až 160	800	1600
160,1 až 180	900	1800
180,1 až 200	1000	2000

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgicko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením Nexviadymu na trh v každom členskom štáte, musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (marketing authorisation holder, MAH) odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ostatných

aspektov. Program je zameraný na zvýšenie informovanosti o imunologickom dohľade a na podporu správneho a bezpečného podávania lieku v domácom prostredí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, že v každom členskom štáte, v ktorom je Nexviadyme uvedený na trh, bude zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať a podávať Nexviadyme, poskytnutý nasledujúci edukačný balíček materiálov, a to prostredníctvom odborných združení:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov pre imunologický dohľad
- Príručka pre infúziu v domácom prostredí

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov pre imunologický dohľad má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Odporúčania pre testovanie:
 - Dôrazne sa odporúča základný odber vzoriek séra pred prvou infúziou
 - Je potrebné pravidelne sledovať titre protilátok proti imunoglobulínu G (IgG) a ak pacient neodpovedá na liečbu, má sa zvážiť vyšetrenie protilátok IgG proti lieku (ADA, anti-drug antibody).
 - Ak napriek pokračujúcej liečbe Nexviadymom dôjde u pacientov k zníženiu klinického benefitu, môže sa u liečených pacientov vykonať vyšetrenie inhibičných protilátok.
 - Je potrebné zvážiť imunologické vyšetrenie zamerané na nežiaduci účinok, vrátane IgG protilátok a protilátok proti imunoglobulínu E (IgE) ADA, u pacientov s rizikom alergickej reakcie alebo s anafylaktickou reakciou na Myozyme (alfa-alglukozidáza) v minulosti.
 - Imunologické vyšetrenie zamerané na nežiaduci účinok sa má zvážiť u pacientov, ktorí mali stredne závažné/závažné alebo opakujúce sa reakcie súvisiace s infúziou (IAR) svedčiacie o reakcii z precitlivenosti, anafylaktických reakciách.
- Praktické aspekty testovania pre testovacie služby a kontaktné údaje
 - Popis testovacích služieb: dostupné testy, indikácia na testovanie, typ vzorky, frekvencia testovania, čas odberu
 - Postup pri testovaní: schéma, ktorá sumarizuje hlavné kroky pre zdravotníckeho pracovníka žiadajúceho o špecializované testovacie služby

Príručka pre infúziu v domácom prostredí, ktorá slúži ako podklad pre vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú podávať infúziu v domácom prostredí má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Požiadavky a organizácia infúzie v domácom prostredí, zahŕňajúce vybavenie, premedikáciu a núdzovú liečbu.
- Podrobné informácie pre prípravu a podávanie Nexviadymu, zahŕňajúce všetky kroky prípravy, rekonštitúcie, riedenia a podania
- Posúdenie pacienta lekárom pred podaním infúzie doma
- Informácie o prejavoch a príznakoch súvisiacich s reakciami súvisiacimi s infúziou a odporúčané opatrenia pre liečbu ADR pri objavení príznakov.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Nexviadyme 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
avalglukozidáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg avalglukozidázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Glycín
Manitol
Polysorbát 80

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek
10 injekčných liekoviek
25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariadení.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použiť okamžite po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1579/001 1 injekčná liekovka
EU/1/21/1579/002 5 injekčných liekoviek
EU/1/21/1579/003 10 injekčných liekoviek
EU/1/21/1579/004 25 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A PODANIA

Nexviadyme 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
avalglukozidáza alfa
i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg

6. INÉ

Sanofi B.V.-NL

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nexviadyme 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok avalglukozidáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nexviadyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Nexviadyme
3. Ako používať Nexviadyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nexviadyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nexviadyme a na čo sa používa

Čo je Nexviadyme

Nexviadyme obsahuje enzým nazývaný avalglukozidáza alfa - je to kópia prírodného enzýmu nazývaného kyslá alfa-glukozidáza (GAA), ktorý osobám s Pompeho chorobou chýba.

Na čo sa Nexviadyme používa

Nexviadyme sa používa na liečbu ľudí všetkých vekových kategórií, ktorí majú Pompeho chorobu.

Pacienti s Pompeho chorobou majú nízke hladiny enzýmu kyslej alfa-glukozidázy (GAA). Tento enzým pomáha v tele kontrolovať hladinu glykogénu (druh uhľohydrátu). Glykogén dodáva telu energiu, avšak pri Pompeho chorobe sa vysoké hladiny glykogénu hromadia v rôznych svaloch a poškodzujú ich. Tento liek nahrádza chýbajúci enzým, takže telo môže znížiť hromadenie glykogénu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Nexviadyme

Nepoužívajte Nexviadyme

Ak sa u vás vyskytli život ohrozujúce alergické reakcie (reakcie z precitlivenosti) na avalglukozidázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) a tieto reakcie sa opäť objavili po pozastavení a opätovnom začatí podávania lieku.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Nexviadyme, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak liečba s Nexviadymom spôsobuje:

- Alergické reakcie vrátane anafylaxie (závažná alergická reakcia) – pre príznaky pozri nižšie časť „Možné vedľajšie účinky”
- Reakcie súvisiace s infúziou počas toho ako dostávate liek alebo niekoľko hodín po tom – pre príznaky pozri nižšie časť „Možné vedľajšie účinky”

Taktiež povedzte svojmu lekárovi ak máte opuch nôh alebo rozšírený opuch na vašom tele. Váš lekár rozhodne, či je potrebné zastaviť vašu infúziu Nexviadymu a poskytnúť vám vhodnú liečbu. Váš lekár taktiež rozhodne, či môžete pokračovať s liečbou avastinom.

Iné lieky a Nexviadyme

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V súvislosti s používaním Nexviadymu u gravidných žien nie sú žiadne informácie. Nexviadyme nesmiete dostávať počas tehotenstva, pokiaľ to výslovne neodporučí váš lekár. Vy a váš lekár sa máte rozhodnúť, či máte Nexviadyme používať, ak dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nexviadyme môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nakoľko sa môžu vyskytnúť závrat, nízky tlak krvi a ospalosť, ako reakcie súvisiace s infúziou, môže to mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v deň podania infúzie.

3. Ako používať Nexviadyme

Nexviadyme vám bude podaný pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou Pompeho choroby.

Predtým ako dostanete Nexviadyme vám môžu byť podané iné lieky na zníženie výskytu niektorých vedľajších účinkov. Tieto lieky zahŕňajú antihistamín, steroid a lieky (ako napríklad paracetamol) na zníženie horúčky.

Dávka, ktorú dostanete, závisí od vašej telesnej hmotnosti a bude vám podaná raz za dva týždne.

- Odporúčaná dávka Nexviadymu je 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Podávanie infúzie v domácom prostredí

Váš lekár môže zvážiť, či vám môže byť podávaná infúzia v domácom prostredí ak je to bezpečné a vhodné. Ak sa u vás počas infúzie Nexviadymu vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, zdravotnícky pracovník, ktorý vám bude podávať infúziu v domácom prostredí, môže jej podávanie zastaviť a zahájiť vhodnú liečbu.

Pokyny na správne použitie

Nexviadyme sa podáva kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou).

Dodáva sa zdravotníckemu pracovníkovi vo forme prášku, ktorý sa pred podaním infúzie zmieša so sterilnou vodou a ďalej sa zriedi s roztokom glukózy.

Ak dostanete viac Nexviadymu, ako máte

Prílišná rýchlosť infúzie Nexviadymu môže spôsobiť nával tepla.

Ak zabudnete použiť Nexviadyme

Ak ste vynechali infúziu, prosím kontaktujte svojho lekára. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete používať Nexviadyme

Povedzte svojmu lekárovi, ak si prajete prerušiť liečbu Nexviadymom. Príznaky vášho ochorenia sa môžu zhoršiť ak prerušíte liečbu.

4. Možné vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky sa pozorovali u pacientov hlavne počas podávania infúzie Nexviadymu alebo krátko po ňom. Okamžite musíte povedať svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou alebo alergická reakcia. Lekár vám môže pred infúziou podať lieky na zabránenie týchto reakcií.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sú väčšinou mierne až stredne závažné. Príznaky reakcie súvisiacej s infúziou zahŕňajú nepríjemný pocit na hrudi, zvýšený krvný tlak, zvýšenú tepovú frekvenciu, zimnicu, kašeľ, hnačku, únavu, bolesť hlavy, ochorenie podobné chrípke, nevoľnosť, vracanie, sčervenenie očí, bolesť v rukách a nohách, sčervenenie kože, svrbenie kože, vyrážku a žihľavku.

Alergické reakcie

Alergické reakcie môžu zahŕňať príznaky, ako sú ťažkosti s dýchaním, tlak na hrudi, sčervenenie, kašeľ, závrat, nevoľnosť, sčervenenie dlaní a chodidiel, svrbenie dlaní a chodidiel, opuch dolnej pery a jazyka, nízka hladina kyslíka v krvi a vyrážka.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Precitlivenosť
- Bolesť hlavy
- Nevoľnosť
- Svrbenie kože
- Vyrážka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Anafylaxia (závažná alergická reakcia)
- Závraty
- Ospalosť
- Triaška (chvenie)
- Pocit pálenia
- Sčervenenie očí
- Svrbenie očí
- Opuch očného viečka
- Rýchly tlkot srdca
- Sčervenenie
- Vysoký krvný tlak
- Nízky krvný tlak
- Modrá pokožka a pery
- Nával tepla
- Bledá koža
- Kašeľ
- Ťažkosti s dýchaním
- Podráždenie hrdla
- Bolesť v ústach a hrdle
- Hnačka
- Vracanie
- Opuch pier
- Opuch jazyka
- Bolesť brucha
- Bolesť v hornej časti brucha
- Poruchy trávenia

- Žihľavka
- Sčervenenie rúk
- Sčervenenie kože
- Červená vyrážka
- Nadmerné potenie
- Svrživá vyrážka
- Kožný plak
- Svalové kŕče
- Bolesť svalov
- Bolesť v ramene alebo bolesť nohy
- Bolesť v boku
- Únava
- Zimnica
- Horúčka
- Zvieranie na hrudi
- Bolesť
- Ochorenie podobné chrípke
- Bolesť v mieste podania infúzie
- Nízka hladina kyslíka v krvi
- Slabosť
- Opuch tváre
- Pocit chladu alebo tepla

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Zápal očí
- Znížená citlivosť alebo mravčenie
- Slzenie očí
- Údery srdca navyše
- Zrýchlené dýchanie
- Opuch hrdla
- Necitlivosť v ústach, jazyku alebo perách
- Mravčenie v ústach, jazyku alebo perách
- Ťažkosti s prehĺtaním
- Opuch kože
- Zmena farby kože
- Bolesť tváre
- Zvýšená telesná teplota
- Únik v mieste podania infúzie
- Bolesť kĺbov v mieste podania infúzie
- Vyrážka v mieste podania infúzie
- Reakcia v mieste podania infúzie
- Svrbenie v mieste podania infúzie
- Miestny opuch
- Opuch na rukách a nohách
- Abnormálne zvuky pri dýchaní (sipot)
- Vyšetrenie krvi na prítomnosť zápalu
- Zníženie citlivosti (hmat), bolesť a teplota
- Diskomfort v ústach (vrátane pocitu pálenia pier)

Hlásené vedľajšie účinky pozorované u detí a dospievajúcich boli podobné ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nexviadyme

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajte v chladničke pri teplote od 2°C do 8°C.

Rekonštituovaný roztok:

Po rekonštitúcii sa odporúča použiť okamžite na zriedenie. Rekonštituovaný liek sa môže uchovávať až 24 hodín v chladničke pri teplote 2°C až 8°C.

Zriedený roztok:

Po zriedení sa odporúča okamžité použitie. Zriedený liek sa môže uchovávať 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C a 9 hodín pri izbovej teplote (do 25°C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nexviadyme obsahuje

Liečivo je avalglukozidáza alfa. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg avalglukozidázy alfa.

Po rekonštitúcii obsahuje roztok 10 mg avalglukozidázy alfa na ml a po zriedení sa koncentrácia pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Ďalšie zložky sú

- Histidín
- Histidínium-chlorid, monohydrát
- Glycín
- Manitol
- Polysorbát 80

Ako vyzerá Nexviadyme a obsah balenia

Avalglukozidáza alfa je prášok na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke (100 mg/injekčná liekovka). Každé balenie obsahuje 1, 5, 10 alebo 25 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Prášok je biely až bledožltý. Po rekonštitúcii je to číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej zriediť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V.

Paasheuwelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389
Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Rekonštitúcia

Počas rekonštitúcie používajte aseptickú techniku.

1. Stanovte počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú rekonštituovať, na základe hmotnosti jednotlivého pacienta a odporúčanej dávky 20 mg/kg alebo 40 mg/kg.
Hmotnosť pacienta (kg) x dávka (mg/kg) = dávka pre pacienta (v mg). Dávka pre pacienta (v mg) delené 100 mg/injekčná liekovka = počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu. Ak počet injekčných liekoviek obsahuje zlomok, zaokrúhli sa na najbližšie celé číslo nahor.
Príklad: Hmotnosť pacienta (16 kg) x dávka (20 mg/kg) = dávka pre pacienta (320 mg).
320 mg delené 100 mg/injekčná liekovka = 3,2 injekčné liekovky; preto sa má rekonštituovať 4 injekčné liekovky.
Príklad: Hmotnosť pacienta (16 kg) x dávka (40 mg/kg) = dávka pacienta (640 mg).
640 mg delené 100 mg/injekčná liekovka = 6,4 injekčných liekoviek; preto sa má rekonštituovať 7 injekčných liekoviek.
2. Vyberte požadovaný počet injekčných liekoviek potrebných na infúziu z chladničky a odložte ich na približne 30 minút bokom, aby sa ohriali na izbovú teplotu.
3. Rekonštituujte každú injekčnú liekovku pomalým vstrekaním 10,0 ml vody na injekcie (WFI) do každej injekčnej liekovky. Každá injekčná liekovka poskytne 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Vyvarujte sa silného nárazu WFI na prášok a zabráňte speneniu obsahu. Pomaly pridávajte vodu (WFI) po kvapkách do vnútra po stenách liekovky po stenách a nie priamo na lyofilizovaný prášok. Každú injekčnú liekovku jemne nakloňte a krúživým pohybom opatrne premiešajte. Liekovku neprevracajte, nevíрте a nepretrepávajte.
4. Vykonajte okamžitú vizuálnu kontrolu rekonštituovaných injekčných liekoviek, aby ste zistili, či neobsahujú pevné častice alebo či nedošlo k zmene farby. Ak po okamžitej kontrole zistíte prítomnosť nepriehľadných častíc alebo ak má roztok zmenenú farbu, nepoužívajte ho. Roztok nechajte úplne rozpustiť.

Riedenie

5. Rekonštituovaný roztok sa má zriediť v 5 % glukóze vo vode na konečnú koncentráciu 0,5 mg/ml až 4 mg/ml. V Tabuľke 1 je uvedený odporúčaný celkový objem infúzie na základe hmotnosti pacienta.
6. Pomaly natiahnite objem rekonštituovaného roztoku z každej injekčnej liekovky (vypočítaný podľa hmotnosti pacienta).

7. Pridajte rekonštituovaný roztok pomaly a priamo do 5 % roztoku glukózy. Zabráňte speneniu alebo pretrepaniu obsahu infúzneho vaku. Zabráňte vniknutiu vzduchu do infúzneho vaku.
8. Infúzny vak opatrne poprevracajte alebo ním jemne pohybte, aby sa roztok premiešal. Netraste ním.
9. Aby sa zabránilo podaniu neúmyselne zavedených častíc počas prípravy i.v. dávky, odporúča sa na podanie Nexviadymu použiť in-line 0,2 µm filter s nízkou väzbou bielkovín. Po dokončení infúzie prepláchnite intravenóznou hadičku 5 % glukózou vo vode.
10. Nepodávajte Nexviadyme spolu s inými produktmi v tej istej intravenóznej linke.

Tabuľka 1: Predpokladané objemy intravenózneho infúzie pre podávanie Nexviadymu podľa hmotnosti pacienta pri dávke 20 mg/kg a 40 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Celkový objem infúzie (ml) pre 20 mg/kg	Celkový objem infúzie (ml) pre 40 mg/kg
1,25 až 5	50	50
5,1 až 10	50	100
10,1 až 20	100	200
20,1 až 30	150	300
30,1 až 35	200	400
35,1 až 50	250	500
50,1 až 60	300	600
60,1 až 100	500	1000
100,1 až 120	600	1200
120,1 až 140	700	1400
140,1 až 160	800	1600
160,1 až 180	900	1800
180,1 až 200	1000	2000

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Podávanie infúzie v domácom prostredí

Podávanie infúzie Nexviadymu v domácom prostredí sa môže zväziť u pacientov, ktorí podávanie infúzie dobre znášajú a v anamnéze nemali niekoľko mesiacov výskyt stredne závažných ani závažných IAR. Rozhodnutie o prevedení pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí sa môže urobiť po starostlivom zhodnotení a odporučení ošetrojúceho lekára. Pri hodnotení spôsobilosti pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí je potrebné vziať do úvahy základné komorbidity pacienta a jeho schopnosť dodržiavať požiadavky na podávanie infúzie v domácom prostredí. Zvážť sa majú nasledujúce kritériá:

- Pacient nesmie súčasne mať žiadne ochorenie, ktoré by podľa názoru lekára mohlo ovplyvniť jeho schopnosť tolerovať infúziu.
- Pacientov zdravotný stav sa považuje za stabilný. Pred zahájením podávania infúzie v domácom prostredí sa musí vykonať komplexné vyšetrenie.
- Pacient musí niekoľko mesiacov dostávať infúzie Nexviadymu pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s Pompeho chorobou v nemocnici alebo v inom vhodnom zariadení poskytujúcom ambulantnú starostlivosť. Podmienkou pre začatie podávania infúzie v domácom prostredí je zdokumentovaný prehľad dobre znášaných infúzií bez IAR alebo s miernymi IAR zvládnutými premedikáciou.
- Pacient musí byť ochotný a schopný dodržiavať postupy podávania infúzie v domácom prostredí.

- Musí byť vytvorená vhodná infraštruktúra pre použitie podávania infúzie v domácom prostredí, vrátane potrebných zdrojov a postupov pre podávanie v domácom prostredí a príslušného zaškolenia, dostupná pre zdravotníckeho pracovníka. Zdravotnícky pracovník musí mať v domácom prostredí pacienta k dispozícii vybudovanú a dostupnú infraštruktúru, zdroje a postupy vrátane odbornej prípravy. Zdravotnícky pracovník má byť dostupný po celú dobu podávania infúzie v domácom prostredí a po stanovenú dobu po podaní infúzie, v závislosti na tolerancii infúzie pacientom pred začatím ich podávania v domácom prostredí.