ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține alfa avalglucozidază 100 mg.

După reconstituire, fiecare flacon conține un volum total extractabil de 10,0 ml, cu o concentrație de 10 mg alfa avalglucozidază* per ml.

*Alfa avalglucozidaza este o α-glucozidază acidă umană produsă în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat, care este ulterior conjugată cu aproximativ 7 structuri de hexamanoză [fiecare conținând două fragmente terminale de manoză-6-fosfat (M6P)] la reziduurile oxidate de acid sialic de pe moleculă, crescând astfel nivelurile de bi-M6P.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nexviadyme (alfa avalglucozidază) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu boală Pompe (deficit de α-glucozidază acidă).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nexviadyme trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu boala Pompe sau cu alte boli metabolice sau neuromusculare congenitale.

<u>Doze</u>

Pacienții pot fi tratați în prealabil cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi, pentru prevenirea sau reducerea incidenței reacțiilor alergice.

Doza recomandată de alfa avalglucozidază este de 20 mg/kg greutate corporală, administrată la interval de 2 săptămâni.

Modificări ale dozei la pacienții cu BPDI
La pacienții cu BPDI (boala Pompe cu debut infantil) care nu prezintă ameliorare sau care au un răspuns insuficient în privința funcțiilor cardiacă, respiratorie și/sau motorie în cazul administrării dozei de 20 mg/kg, atunci când nu sunt îngrijorări privind siguranța (de exemplu hipersensibilitate

severă, reacții anafilactice sau risc de retenție hidrosalină), trebuie luată în considerare o creștere a dozei la 40 mg/kg, administrată la interval de două săptămâni.

La pacienții care nu tolerează administrarea unei doze de alfa avalglucozidază de 40 mg/kg la interval de două săptămâni (de exemplu hipersensibilitate severă, reacții anafilactice sau risc de retenție hidrosalină), trebuie luată în considerare scăderea dozei la 20 mg/kg, administrată la interval de două săptămâni (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta >65 de ani.

Insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei și nu poate fi recomandată o schemă de tratament specifică la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii (pacienți cu vârsta de 6 luni și mai mică)
Siguranța și eficacitatea alfa avalglucozidazei la copii cu vârsta de 6 luni și mai mică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta de 6 luni și mai mică.

Mod de administrare

Flacoanele de Nexviadyme sunt destinate numai unei singure utilizări și medicamentul trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Perfuzia trebuie administrată treptat, în funcție de răspunsul și confortul pacientului.
Se recomandă ca administrarea perfuziei să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră, care să fie crescută treptat, la interval de 30 minute, în cazul în care nu există semne de reacții adverse asociate perfuziei (RAP), în conformitate cu tabelul 1. Semnele vitale trebuie determinate la fiecare pas, înainte de a crește viteza perfuziei.

Tabelul 1 – Schema vitezei perfuziei

Doză recomandată		**Viteza de perfuzare (mg/kg și oră)**					**Durată aproximativă (ore)**
		pas 1	**pas 2**	**pas 3**	**pas 4**	**pas 5**	
20 mg/kg		1	3	5[a]	7[a]	NA	4 până la 5
40 mg/kg	Proces în 4 pași	1	3	5	7	NA	7
	Proces în 5 pași[b]	1	3	6	8	10[b]	5

[a] Pentru pacienții cu o doză recomandată de 20 mg/kg și greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 4,8 mg/kg și oră.
[b] Pentru pacienții cu BPDI care prezintă lipsa ameliorării, se recomandă o creștere a dozei la 40 mg/kg o dată la două săptămâni. Pentru greutatea corporală cuprinsă între 1,25 și 5 kg, se poate utiliza o viteză maximă a perfuziei de 9,6 mg/kg și oră.

În caz de anafilaxie sau reacție de hipersensibilitate severă sau reacții asociate perfuziei severe, administrarea Nexviadyme trebuie imediat întreruptă și trebuie inițiat un tratament medical adecvat. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate sau al RAP ușoare până la moderate, viteza perfuziei poate fi încetinită sau administrarea oprită temporar și/sau inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4).

Simptomele pot persista în pofida opririi temporare a administrării perfuziei; prin urmare, medicul curant trebuie să aștepte cel puțin 30 minute pentru ca simptomele reacțiilor adverse să se remită

înainte de a decide să oprească administrarea perfuziei pentru restul zilei. Dacă simptomele dispar, pentru o perioadă de 30 minute administrarea perfuziei trebuie efectuată cu o viteză la jumătate sau chiar mai puțin din valoarea vitezei la care au apărut reacțiile adverse, urmată de o creștere a vitezei perfuziei cu 50%, pentru o perioadă de 15 până la 30 de minute. Dacă simptomele nu reapar, viteza perfuziei trebuie crescută la viteza la care au apărut reacțiile adverse și se ia în considerare continuarea creșterii vitezei în mod treptat, până la atingerea vitezei maxime.

Administrarea perfuziei la domiciliu
Administrarea perfuziei cu Nexviadyme la domiciliu poate fi luată în considerare la pacienții care tolerează bine administrarea perfuziilor și nu au antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni. Decizia de a trece un pacient la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluare și la recomandarea medicului curant. Atunci când se evaluează eligibilitatea unui pacient pentru administrarea perfuziei la domiciliu, trebuie luate în considerare comorbiditățile preexistente ale pacientului respectiv și capacitatea sa de a fi compliant la cerințele administrării perfuziei la domiciliu. Trebuie avute în vedere următoarele criterii:

- Pacientul nu trebuie să aibă nicio afecțiune concomitentă care, în opinia medicului, îi poate afecta capacitatea de a tolera administrarea perfuziei.
- Pacientul este considerat stabil din punct de vedere medical. Înainte de inițierea administrării perfuziei la domiciliu, trebuie finalizată o evaluare cuprinzătoare.
- Pacientului trebuie să i se fi administrat timp de cateva luni perfuzii cu Nexviadyme sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boală Pompe, în spital sau într-un cadru clinic adecvat pentru îngrijirea pacientului. O condiție prealabilă pentru inițierea administrării perfuziei la domiciliu este stabilirea unui tipar în care administrarea perfuziilor este bine tolerată, fără RAP sau cu RAP ușoare, care au fost controlate cu premedicație.
- Pacientul trebuie să fie dornic și capabil să respecte procedurile de administrare a perfuziei la domiciliu.
- Infrastructura pentru administrarea perfuziei la domiciliu, resursele și procedurile, inclusiv instructajul, trebuie să fie stabilite și puse la dispoziția profesionistului din domeniul sănătății. Un profesionist din domeniul sănătății trebuie să fie disponibil în orice moment pe durata administrării perfuziei la domiciliu și o anumită perioadă de timp după administrarea perfuziei, în funcție de tolerabilitatea pacientului, înainte de începerea administrării perfuziei la domiciliu.

Dacă pacientul prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, trebuie oprit imediat procesul de administrare a perfuziei și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4). Poate fi necesară administrarea perfuziilor ulterioare într-un spital sau într-un cadru medical adecvat pentru îngrijirea pacienților, până când nu mai este prezentă o astfel de reacție adversă. Doza și viteza perfuziei nu trebuie modificate fără recomandarea medicului curant.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, care pune în pericol viața, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, atunci când reluarea administrării nu a avut succes (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie)

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia, au fost raportate la pacienții tratați cu Nexviadyme (vezi pct. 4.8).

Atunci când se administrează Nexviadyme, trebuie să fie disponibile prompt măsuri adecvate de suport medical, inclusiv echipamente de resuscitare cardiopulmonară, în special pentru pacienții cu hipertrofie cardiacă și pacienții cu funcție respiratorie semnificativ compromisă.

Dacă apare hipersensibilitate severă sau anafilaxie, administrarea Nexviadyme trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie luate evaluate riscurile și beneficiile readministrării Nexviadyme după apariția anafilaxiei sau a reacției severe de hipersensibilitate. La unii pacienți s-a reluat administrarea utilizând viteze mai mici ale perfuziei, cu o doză mai mică decât doza recomandată. La pacienții cu hipersensibilitate severă, poate fi luată în considerare procedura de desensibilizare la Nexviadyme. În cazul în care se ia decizia de a readministra medicamentul, trebuie exercitată o precauție extremă, având disponibile măsurile adecvate de resuscitare. Odată ce pacientul tolerează administrarea perfuziei, doza poate fi crescută pentru a ajunge la doza aprobată.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate ușoare sau moderate, viteza perfuziei poate fi încetinită sau administrarea perfuziei poate fi întreruptă temporar.

Reacții adverse asociate administrării perfuziei (RAP)

În studiile clinice, apariția RAP a fost raportată în orice moment în timpul și/sau în decurs de câteva ore după administrarea perfuziei cu Nexviadyme, iar aceasta era mai probabilă în cazul vitezelor mai mari ale perfuziei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu o afecțiune subiacentă acută în momentul administrării perfuziei cu Nexviadyme par să prezinte un risc mai mare de apariție a RAP. Este posibil ca pacienții cu boală Pompe avansată să aibă funcțiile cardiacă și respiratorie compromise, ceea ce îi poate predispune la un risc mai mare de complicații severe cauzate de RAP. Pentru a preveni sau reduce RAP, pot fi administrate antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Cu toate acestea, pacienții tot mai pot dezvolta RAP și după ce li s-a administrat tratament prealabil.

Dacă apar RAP severe, trebuie luată în considerare întreruperea imediată a administrării Nexviadyme și trebuie inițiat un tratament medical adecvat. Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile readministrarii Nexviadyme după RAP severe. La unii pacienți s-a reluat administrarea utilizând viteze mai mici ale perfuziei, cu o doză mai mică decât doza recomandată. Odată ce un pacient tolerează administrarea perfuziei, doza poate fi crescută pentru a ajunge la doza aprobată. Dacă apar RAP ușoare sau moderate, indiferent de administrarea tratamentului prealabil, scăderea vitezei perfuziei sau întreruperea temporară a administrării perfuziei pot ameliora simptomele (vezi pct. 4.8).

Imunogenitate

Anticorpii antimedicament generați de tratament (AAM) au fost raportați atât la pacienții netratați anterior (95%), cât și la pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament (62%) (vezi pct. 4.8).

RAP și reacțiile de hipersensibilitate pot apărea independent de dezvoltarea AAM. Majoritatea RAP și reacțiilor de hipersensibilitate au fost ușoare sau moderate și au fost abordate terapeutic conform recomandărilor clinice standard. În studiile clinice, dezvoltarea AAM nu a influențat eficacitatea clinică (vezi pct. 4.8).

Testarea AAM poate fi luată în considerare în cazul în care pacienții nu răspund la tratament. Testarea imunologică impusă de apariția reacțiilor adverse, inclusiv dozarea AAM de tip IgG și IgE, poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă risc de reacție alergică sau care au avut anterior o reacție anafilactică la alfa alglucozidază.

Contactați reprezentanța locală Sanofi sau Sanofi EU Medical Services pentru informații despre serviciile de testare Sanofi Speciality Care.

Riscul de insuficiență cardiorespiratorie acută

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează Nexviadyme pacienților susceptibili la retenție hidrosalină sau pacienților cu afecțiuni respiratorii subiacente acute sau cu funcție cardiacă și/sau respiratorie compromisă, la care este indicată restricția de lichide. Acești pacienți pot fi expuși riscului de acutizare gravă a statusului cardiac sau respirator în timpul administrării perfuziei. În timpul administrării perfuziei cu Nexviadyme, trebuie să fie disponibile prompt măsuri adecvate de suport medical și monitorizare, iar anumiți pacienți pot necesita perioade de monitorizare prelungite, care trebuie să se bazeze pe nevoile individuale ale pacientului.

Aritmii cardiace și moarte subită în timpul anesteziei generale pentru montarea cateterului venos central

La pacienții cu BPDI și hipertrofie cardiacă, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează anestezie generală pentru montarea unui cateter venos central sau pentru alte proceduri chirurgicale.

La pacienții cu BPDI și hipertrofie cardiacă, utilizarea anesteziei generale a fost asociată cu aritmii cardiace, inclusiv fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară și bradicardie, care au dus la stop cardiac sau deces, sau care au necesitat resuscitare cardiacă sau defibrilare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Deoarece este o proteină umană recombinată, alfa avalglucozidaza este un candidat improbabil pentru interacțiunile medicamentoase mediate de citocromul P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea Nexviadyme la gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare directe asupra funcţiei de reproducere. La șoarece, efectele fetale indirecte au fost considerate a fi legate de un răspuns anafilactic la alfa avalglucozidază (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Nu pot fi formulate concluzii dacă administrarea Nexviadyme în timpul sarcinii este sau nu sigură. Nexviadyme trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile potențiale, inclusiv cele pentru făt.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la prezența Nexviadyme în laptele uman sau efectele Nexviadyme asupra secreției lactate sau asupra sugarului alăptat. Nu pot fi formulate concluzii dacă administrarea Nexviadyme în timpul alăptării este sau nu sigură. Nexviadyme trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă potențialele beneficii pentru mamă depășesc riscurile potențiale, inclusiv cele pentru copilul alăptat (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele Nexviadyme asupra fertilității la om. Studiile la animale, efectuate la șoarece, nu au evidențiat efecte asupra fertilității la mascul sau la femelă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nexviadyme poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece amețelile, hipotensiunea arterială și somnolența au fost raportate ca RAP, acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în ziua administrării perfuziei (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave raportate la pacienții tratați cu Nexviadyme au fost detresă respiratorie și frisoane la 1,4% dintre pacienți, iar la 0,7% dintre pacienți au fost cefalee, dispnee, hipoxie, edem lingual, greață, prurit, urticarie, modificare a culorii pielii, disconfort toracic, febră, creștere sau scădere a tensiunii arteriale, creștere a temperaturii corpului, creștere a frecvenței cardiace și scădere a saturației oxigenului. Reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate la 60,6% dintre pacienți, anafilaxia la 2,8% și RAP la 39,4% dintre pacienți. Un total de 4,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat Nexviadyme în cadrul studiilor clinice au întrerupt definitiv tratamentul; 2,8% dintre pacienți au întrerupt fiecare în parte tratamentul din cauza următoarelor reacții adverse considerate a fi legate de administrarea Nexviadyme: detresă respiratorie, disconfort toracic, amețeli, tuse, greață, eritem facial tranzitoriu, hiperemie oculară, urticarie și eritem.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (>5%) au fost prurit (13,4%), greață (12%), cefalee (10,6%), erupții cutanate tranzitorii (10,6%), urticarie (8,5%), frisoane (7,7%), fatigabilitate (7,7%) și eritem (5,6%).

Analiza datelor privind siguranța cumulate din 4 studii clinice (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO și LTS13769/NEO-EXT) a inclus un total de 142 pacienți (118 pacienți adulți și 24 copii și adolescenți (1 pacient pediatric înrolat direct în perioada de extensie în regim deschis a Studiului 1)) tratați cu Nexviadyme. Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu Nexviadyme în analiza datelor cumulată din studiile clinice sunt enumerate în tabelul 2.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe, prezentate în funcție de categoriile de frecvență: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Din cauza populației mici de pacienți, o reacție adversă raportată la 2 pacienți este clasificată ca frecventă. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 - Reacții adverse care au apărut la pacienți tratați cu Nexviadyme într-o analiză a datelor cumulate din studiile clinice (N=142)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Conjunctivită
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente Frecvente	Hipersensibilitate Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Amețeli Tremor Somnolență Senzație de arsură Parestezii

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Tulburări oculare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Hiperemie oculară Hiperemie conjunctivală Prurit ocular Edem palpebral Hiperlacrimație
Tulburări cardiace	Frecvente Mai puțin frecvente	Tahicardie Extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Hipertensiune arterială Eritem facial tranzitoriu Hipotensiune arterială Cianoză Bufeuri Paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Tuse Dispnee Detresă respiratorie Iritație în gât Durere orofaringiană Tahipnee Edem laringian
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Greață Diaree Vărsături Tumefiere a buzei Tumefiere lingurală Durere abdominală Durere la nivelul abdomenului superior Dispepsie Hipoestezie orală Parestezie orală Disfagie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Prurit Erupție trecătoare pe piele Urticarie Eritem Eritem palmar Hiperhidroză Erupție cutanată eritematoasă Erupție cutanată pruriginoasă Placă cutanată Angioedem Modificări ale culorii pielii
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente	Spasme musculare Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere în flanc

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvență	Termen preferat
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Fatigabilitate Frisoane Disconfort toracic Durere Simptome asemănătoare gripei Durere la nivelul locului de administrare a perfuziei Febră Astenie Edem facial Senzație de frig Senzație de căldură Lentoare Durere facială Hipertermie Extravazare la nivelul locului de administrare a perfuziei Dureri articulare la nivelul locului de administrare a perfuziei Erupție trecătoare la nivelul locului de administrare a perfuziei Reacție la nivelul locului de administrare a perfuziei Urticarie la nivelul locului de administrare a perfuziei Edem localizat Edem periferic
Investigații diagnostice	Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Creștere a tensiunii arteriale Scădere a saturației oxigenului Creștere a temperaturii corpului Creștere a frecvenței cardiace Murmur vezicular anormal Creșteri ale valorilor factorului complement Creștere a valorilor complexelor imune

Tabelul 2 include evenimente adverse legate de tratament care sunt considerate ca fiind plauzibile din punct de vedere biologic a fi legate de alfa avalglucozidază pe baza RCP-ului pentru alfa alglucozidază.

Într-un studiu comparativ, EFC14028/COMET, 100 pacienți cu BPDT (boală Pompe cu debut tardiv) și vârsta cuprinsă între 16 și 78 ani cărora nu li se administrase anterior tratament de substituție enzimatică au fost tratați fie cu Nexviadyme 20 mg/kg (n=51), fie cu alfa alglucozidază 20 mg/kg (n=49). Pe parcursul perioadei în regim dublu-orb, controlate activ, cu durata de 49 de săptămâni, au fost raportate reacții adverse grave la 2% dintre pacienții tratați cu Nexviadyme și la 6,1% dintre cei tratați cu alfa alglucozidază. Un total de 8,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat alfa alglucozidază în cadrul studiului au întrerupt definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse; niciunul dintre pacienții din grupul tratat cu Nexviadyme nu a întrerupt definitiv tratamentul. Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate (>5%) la pacienții tratați cu Nexviadyme au fost cefalee, greață, prurit, urticarie și fatigabilitate.

Din cei 95 de pacienți, care au intrat în perioada de extensie în regim deschis a studiului EFC14028/COMET, 51 de pacienți au continuat tratamentul cu Nexviadyme și 44 de pacienți au trecut de la alglucozidază alfa la Nexviadyme.

În timpul perioadei de extensie în regim deschis, au fost raportate reacții adverse grave de către 3 (5,8%) pacienți care au continuat tratamentul cu Nexviadyme pe tot parcursul studiului și de către 3 (6,8%) pacienți care au trecut la Nexviadyme. Cele mai frecvente reacții adverse raportate (>5%) de pacienții care au continuat tratamentul cu Nexviadyme pe tot parcursul studiului au fost greața, frisoanele, eritemul, pruritul și urticaria. Cele mai frecvente reacții adverse raportate (>5%) de pacienții care au trecut la Nexviadyme au fost pruritul, erupția cutanată, cefalea, greața, frisoanele, oboseala și urticaria.

Nu s-a raportat nicio reacție adversă sau RAP de către pacientul pediatric înrolat suplimentar direct în perioada de extensie în regim deschis.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie)
Într-o analiză a datelor cumulate privind siguranța, 86/142 (60,6%) pacienți au prezentat reacții de hipersensibilitate, inclusiv 7/142 (4,9%) pacienți care au raportat reacții severe de hipersensibilitate și 4/142 (2,8%) pacienți care au prezentat anafilaxie. Unele dintre reacțiile de hipersensibilitate au fost mediate de IgE. Semnele și simptomele anafilaxiei au inclus edem la nivelul limbii, hipotensiune arterială, hipoxie, detresă respiratorie, presiune toracică, edem generalizat, hiperemie generalizată, senzație de căldură, tuse, amețeli, dizartrie, senzație de sufocare, disfagie, greață, hiperemie palmară, tumefiere a buzei inferioare, diminuare a murmurului vezicular, hiperemie plantară, tumefiere lingurală, prurit palmar și plantar și desaturație a oxigenului. Simptomele reacțiilor de hipersensibilitate severe au inclus edemul limbii, insuficiență respiratorie, detresă respiratorie, edem generalizat, eritem, urticarie și erupții cutanate.

Reacții adverse asociate administrării perfuziei (RAP)
Într-o analiză a datelor cumulate privind siguranța, RAP au fost raportate la aproximativ 56/142 (39,4%) pacienți tratați cu alfa avalglucozidază în studiile clinice. RAP severe au fost raportate la 3/138 (2,2%) pacienți, inclusiv simptome de detresă respiratorie, hipoxie, disconfort toracic, edem generalizat, edem al limbii, disfagie, greață, eritem, urticarie și hipertensiune sau hipotensiune arterială. RAP raportate la mai mult de 1 pacient au inclus insuficiență respiratorie, disconfort la nivelul toracelui, dispnee, tuse, saturație de oxigen scăzută, iritație la nivelul gâtului, dispepsie, greață, vărsături, diaree, tumefiere la nivelul buzelor, tumefiere la nivelul limbii, eritem, eritem palmar, erupție cutanată, erupție eritematoasă, prurit, urticarie, hiperhidroză, placă cutanată, hiperemie oculară, edem palpebral, edem facial, tensiune arterială crescută sau scăzută, tahicardie, cefalee, amețeală, tremor, senzație de arsură, durere (inclusiv durere la nivelul extremităților, durere la nivelul abdomenului superior, durere orofaringiană și durere în flanc), somnolență, lentoare, oboseală, pirexie, boală asemănătoare gripei, frisoane, eritem facial, senzație de căldură sau frig, cianoză și paloare. Majoritatea RAP au fost considerate ca fiind ușoare până la moderate.

În studiul comparativ EFC14028/COMET, mai puțini pacienți cu BPDT din grupul tratat cu alfa avalglucozidază au raportat cel puțin 1 RAP [13/51 (25,5%)], comparativ cu grupul tratat cu alfa alglucozidază [16/49 (32,7%)]. RAP severe nu au fost raportate la pacienții din grupul tratat cu alfa avalglucozidază și au fost raportate la 2 pacienți din grupul tratat cu alfa alglucozidază (amețeli, tulburări de vedere, hipotensiune arterială, dispnee, transpirație rece și frisoane). Cele mai frecvent raportate reacții adverse la tratament (>2 pacienți) în grupul tratat cu alfa avalglucozidază au fost pruritul (7,8%) și urticaria (5,9%), iar în grupul tratat cu alfa alglucozidază au fost greața (8,2%), pruritul (8,2%) și hiperemia facială (6,1%). Majoritatea RAP raportate la 7 (13,7%) pacienți din grupul tratat cu alfa avalglucozidază și la 10 (20,4%) pacienți din grupul tratat cu alfa alglucozidază au fost de severitate ușoară.

În timpul perioadei de extensie în regim deschis, au fost raportate RAP la 12 (23,5%) pacienți care au continuat tratamentul cu Nexviadyme pe tot parcursul studiului; RAP raportate la mai mult de 1 pacient au fost greață, frisoane, eritem, prurit, pirexie, urticarie, erupție cutanată tranzitorie și hiperemie oculară. RAP au fost raportate la 22 (50%) de pacienți care au trecut la Nexviadyme; RAP raportate la mai mult de 1 pacient au fost prurit, cefalee, erupție cutanată, greață, frisoane, oboseală, urticarie, detresă respiratorie, senzație de frig, disconfort toracic, eritem, erupție cutanată

eritematoasă, erupție cutanată pruriginoasă, placă cutanată, senzație de arsură, umflarea buzelor și umflarea limbii. Numărul de RAP din ambele grupuri a scăzut în timp.

Imunogenitate
Incidența răspunsului prin formare de AAM la alfa avalglucozidază la pacienții cu boala Pompe tratați cu Nexviadyme este prezentată în tabelul 3. Timpul median până la seroconversie a fost de 8,3 săptămâni.

La pacienții adulți netratați anterior, apariția RAP a fost observată atât la pacienții cu test pozitiv pentru AAM, cât și la pacienții cu test negativ pentru AAM. S-a observat o creștere a incidenței RAP și a hipersensibilității în cazul titrurilor mai mari de AAM de tip IgG. La pacienții netratați anterior, s-a observat o tendință de creștere a incidenței RAP în cazul creșterii titrurilor AAM, cu cea mai mare incidență a RAP (69,2%) raportată la valoarea maximă a titrului AAM ≥12800, comparativ cu o incidență de 33,3% la pacienții cu un titru al AAM intermediar, cuprins între 1600 și 6400, o incidență de 14,3% la cei cu titru scăzut al AAM, cuprins între 100 și 800, și o incidență de 33,3% la cei cu test negativ pentru AAM. La pacienții adulți cărora li s-a administrat tratament de substituție enzimatică (TSE), apariția RAP și a hipersensibilității a fost mai mare la pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament, comparativ cu pacienții cu test negativ pentru AAM. Un (1) pacient netratat anterior și 2 pacienți tratați anterior au dezvoltat anafilaxie. Aparițiile RAP au fost similare între copiii și adolescenții cu test pozitiv și test negativ pentru AAM. Un pacient pediatric tratat anterior a dezvoltat anafilaxie (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiului clinic EFC14028/COMET, 81 din 96 (84,4%) de pacienți au dezvoltat AAM emergente terapeutic. La majoritatea pacienților care au dezvoltat AAM, titrul a fost cuprins în intervalul scăzut până la intermediar, iar la 7 pacienți au fost raportate titruri mari, susținute, de anticorpi (TMSA) la Nexviadyme. Evaluarea reactivității încrucișate a AAM în săptamâna 49 a arătat că pacienții generează anticorpi care au reactivitate încrucișată față de alfa alglucozidază și Nexviadyme la 3 (5,9%) pacienți.
La pacienții cu titru ridicat a fost observat un impact variabil asupra farmacocineticii, farmacodinamiei și parametrilor de eficacitate, însă la majoritatea pacienților nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic al AAM asupra eficacității (vezi pct. 5.2).

Tabelul 3 – Incidența AAM induși de tratament în populațiile de pacienți cu BPDT și BPDI

	Nexviadyme			
	Pacienți netratați anterior AMM la alfa avalglucozidază[a]	**Pacienți tratați anterior[b]** **AAM la alfa avalglucozidază**		
	Adulți **20 mg/kg la interval de 2 săptămâni**	**Adulți** **20 mg/kg la interval de 2 săptămâni**	**Copii și adolescenți** **20 mg/kg la interval de 2 săptămâni**	**Copii și adolescenți** **40 mg/kg la interval de 2 săptămâni**
	(N=61) **N (%)**	**(N=55)** **N (%)**	**(N=6)** **N (%)**	**(N=10)** **N (%)**
AAM la momentul inițial	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)	1 (10)
AAM determinați de tratament	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,7)	5 (50)
Anticorpi neutralizanți				
Ambele tipuri de anticorpi neutralizanți	13 (21,1)	2 (3,6)	0	0
Doar inhibare a activității enzimatice	4 (6,6)	8 (14,5)	0	0
Doar inhibare a captării enzimatice	10 (16,4)	8 (14,5)	0	0

[a] Include doi copii sau adolescenți.
[b] Pacienților tratați anterior li s-a administrat tratament cu alfa alglucozidază înainte de sau în timpul studiului clinic, cu o durată cuprinsă între 0,9 și 9,9 ani pentru pacienții adulți și între 0,6 și 11,8 ani pentru pacienții copii și adolescenți.
[c] Nu a fost determinat.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice la copii și adolescenți (19 copii și adolescenți cu BPDI și vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani (vârsta medie de 6,8 ani) și la doi pacienți pediatrici (9 și 16 ani) cu și BPDT) au fost similare cu cele raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

O viteză prea mare a perfuziei cu Nexviadyme poate determina senzație de căldură cu hiperemie facială. Într-un studiu clinic, copiilor și adolescenților li s-au administrat doze de până la 40 mg/kg greutate corporală la interval de 2 săptămâni și nu au fost identificate semne și simptome specifice în urma utilizării dozelor mai mari. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tractul alimentar și metabolism - enzime, codul ATC: A16AB22.

Mecanism de acțiune

Alfa avalglucozidaza este o α-glucozidază acidă umană recombinată (AGAur) care furnizează o sursă exogenă de AGA. Alfa avalglucozidaza este o versiune modificată a alfa alglucozidazei, în care aproximativ 7 structuri de hexamanoză, fiecare conținând 2 fragmente terminale de manoză-6-fosfat (bis-M6P), sunt conjugate cu reziduuri oxidate de acid sialic de pe alfa alglucozidază. Alfa avalglucozidaza are o creștere de 15 ori a fragmentelor de manoză-6-fosfat (M6P), comparativ cu alfa alglucozidaza. S-a demonstrat că legarea de receptorii M6P de la suprafața celulei are loc prin intermediul grupărilor de carbohidrați de pe molecula de AGA, după care este internalizată și transportată în lizozomi, unde suferă un clivaj proteolitic, care duce la creșterea activității enzimatice pentru degradarea glicogenului.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice la pacienți cu BPDT
Studiul 1, EFC14028/COMET, a fost un studiu multinațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat eficacitatea și siguranța Nexviadyme și a alfa alglucozidazei la 100 pacienți cu BPDT netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani la inițierea tratamentului. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pe baza capacității vitale forțate (CVF) la momentul inițial, sexului, vârstei și țării pentru a li se administra Nexviadyme 20 mg/kg sau alfa alglucozidază, la interval de două săptămâni, timp de 12 luni (49 săptămâni).

Studiul 1 a inclus o perioadă de tratament de extensie în regim deschis, în care toți pacienții din brațul cu alfa alglucozidază au fost trecuți la tratamentul cu Nexviadyme și au continuat tratamentul până cel puțin în săptămâna 145. În total, 95 de pacienți au intrat în perioada în regim deschis (51 din brațul cu Nexviadyme și 44 din brațul cu alfa alglucosidază). Un pacient pediatric suplimentar a fost înrolat direct în perioada de extensie a tratamentului cu Nexviadyme.

Criteriul final principal de evaluare al studiului 1 a fost modificarea CVF % din cea prezisă în ortostatism de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (eroare standard ES) a CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 2,89% (0,88) și, respectiv, 0,46% (0,93). Diferența medie semnificativă din punct de vedere clinic, prin metoda celor mai mici păstrate, de 2,43% (IÎ 95%: -0,13; 4,99) dintre CVF % prezisă la pacienții tratați cu Nexviadyme și cei tratați cu alfa alglucozidază a depășit limita de non-inferioritate predefinită de -1,1 și a atins pargul de non-inferioritate statistică (p=0,0074). Studiul nu a demonstrat semnificație statistică pentru superioritate (p=0,0626), iar interpretarea criteriilor finale secundare de evaluare a fost efectuată fără ajustarea multiplicității.

Rezultatele pentru criteriul final principal de evaluare sunt detaliate în Tabelul 4.

Pentru pacienții care au trecut de la alfa alglucozidază la tratamentul cu Nexviadyme după săptămâna 49, modificarea medie LS a CVF exprimată ca % din săptămâna 49 până în săptămâna 145 a fost de

0,81 (1,08) (IÎ 95%: -1,32, 2,95). O stabilizare în CVF % prezisă a fost menținută după trecerea la Nexviadyme în grupul cu alfa alglucozidază, cu valori similare grupului cu Nexviadyme în săptămâna 145. Pacienții care au continuat în brațul cu Nexviadyme au menținut o îmbunătățire a CVF exprimată ca % din valoarea prezisă în comparație cu valoarea inițială.

Tabelul 4 - Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 49 a CVF exprimată procentual din valoarea prezisă în ortostatism

		Nexviadyme (n=51)	**Alfa alglucozidază (n=49)**
Capacitate vitală forțată % din cea prezisă în ortostatism			
Tratament prealabil la momentul inițial	Medie (DS)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Săptămâna 13	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Săptămâna 25	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Săptămâna 37	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Săptămâna 49	Medie (DS)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Modificare estimată de la momentul inițial până în săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial	2,89[a] (0,88)	0,46[a] (0,93)
Diferența estimată dintre grupuri pentru modificarea de la momentul inițial la săptămâna 49 (MMRM)	Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%) Valoare-p [b] Valoare-p [c]	2,43[a] (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM: *mixed model repeated measure* - model mixt pentru determinări repetate.
[a] Pe baza modelului MMRM, modelul include CVF la momentul inițial exprimată procentual din valoarea prezisă (cu continuitate), sex, vârstă (în ani, la momentul inițial), grupul de tratament, vizită, termenul de interacțiune dintre grupul de tratament și vizită, ca efecte fixe.
[b] Limita de non-inferioritate de -1,1%
[c] Superioritatea nu a fost atinsă

Criteriul final secundar de evaluare cheie al studiului 1 a fost modificarea distanței totale parcurse în 6 minute (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) de la momentul inițial la 12 luni (săptămâna 49). În săptămâna 49, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de valoarea inițială a 6MWT la pacienții tratați cu Nexviadyme și alfa alglucozidază a fost de 32,21 m (9,93) și, respectiv, 2,19 m (10,40). Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate de 30,01 m (IÎ 95%: 1,33; 58,69) a arătat o îmbunătățire numerică la grupul tratat cu Nexviadyme, comparativ cu alfa alglucozidază. Rezultatele pentru 6MWT sunt detaliate în tabelul 5. Criteriile finale secundare de evaluare suplimentare ale studiului au fost presiunea inspiratorie maximă (PIM), presiunea expiratorie maximă (PEM), scorul rezumativ al dinamometricii portabile (*Hand-held dynamometry* HHD), scorul total la testul rapid al funcției motorii (*quick motor function test* QMFT) și SF-12 (sondaj privind calitatea vieții legată de starea de sănătate, atât scorurile componentelor fizice, cât și ale celor mintale). Rezultatele pentru aceste criterii finale sunt detaliate în tabelul 5.

Pentru pacienții care au trecut de la alfa alglucozidază la tratamentul cu Nexviadyme după săptămâna 49, modificarea medie LS a 6MWT (distanța parcursă în metri) din săptămâna 49 până în săptămâna 145 a fost de -2,3 m (10,6), IÎ 95%: -23,2, 18,7. După trecerea din grupul de tratament cu alfa alglucozidază la terapia cu Nexviadyme, în Săptămâna 145, s-a observat o stabilizare în 6MWT. Participanții din brațul cu Nexviadyme au susținut ameliorarea, în comparație cu momentul inițial.

La pacienții cu BPDT netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 de ani, care au început să ia Nexviadyme 20 mg/kg la două săptămâni, modificarea medie procentuală (DS) a valorilor tetrazaharidelor hexoze urinare față de momentul inițial până în săptămâna 49 a fost de -53,90% (24,03) și s-a menținut în săptămâna 145 la -53,35% (72,73) la pacienții care au continuat tratamentul cu Nexviadyme. La pacienții care au început administrarea de alglucozidază alfa 20 mg/kg o dată la două săptămâni, modificarea medie procentuală (AS) a tetrazaharidelor hexozice urinare de la momentul inițial până în săptămâna 49 a fost de -10,8% (32,33), scăzută suplimentar la -48,04% (41,97) în săptămâna 145 după trecerea de la alfa alglucozidază la Nexviadyme.

Tabelul 5 – Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial la săptămâna 49 pentru criteriile finale secundare de evaluare suplimentare

Criteriu final principal de evaluare	Nexviadyme Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES)	Alfa alglucozidază Modificare medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES)	Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)
Distanța la testul de mers timp de 6 minute (6MWT) (metri)[a,b]	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Presiunea inspiratorie maximă (PIM) (exprimată procentual din valoarea prezisă)[c]	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64, 10,39)
Presiunea expiratorie maximă (exprimată procentual din valoarea prezisă)[c]	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61, 10,83)
Scoruri rezumative la dinamometrul portabil (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Scor total la testul rapid al funcției motorii (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Sondaj privind calitatea vieții legată de starea de sănătate (SF-12)	Scorul PCS[d]: 2,37 (0,99) Scorul 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] Modelul MMRM pentru distanța la 6MWT ajustată pentru valoarea procentuală a CVF prezisă la momentul inițial și valoarea 6MWT la momentul inițial (distanță parcursă în metri), vârstă (în ani, la momentul inițial), sex, grup de tratament, vizită și interacțiunea tratament-în funcție de vizită, ca efecte fixe.
[b] Modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (ES) față de momentul inițial la săptămânile 13, 25 și 37 a fost de 18,02 (8,79); 27,26 (9,98) și, respectiv, 28,43 (9,06), în grupul de tratament cu alfa avalglucozidază și 15,11 (9,16); 9,58 (10,41) și, respectiv, 15,49 (9,48), în grupul de tratament cu alfa alglucozidază.
[c] Analiză post-hoc de sensibilitate excluzând 4 pacienți (2 în fiecare braț de tratament) cu valori suprafiziologice ale PIM și PEM la momentul inițial.
[d] *Physical Component Summary* - Rezumatul componentei fizice
[e] *Mental Component Summary* - Rezumatul componentei mintale.

Într-un studiu deschis, necontrolat, efectuat la pacienți cu BPDT, CVF % prezisă și 6MWT au arătat menținerea efectului în timpul tratamentului pe termen lung cu alfa avalglucozidază 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, timp de până la 6 ani.

Studiul clinic la pacienți cu BPDI
Studiul 2, ACT14132/mini-COMET, a fost un studiu de cohortă, desfășurat în mai multe etape, de fază 2, deschis, multicentric, multinațional, cu administrare de doze repetate de Nexviadyme, crescute treptat, la copii și adolescenți cu BPDI (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani) care au demonstrat fie declin clinic, fie răspuns clinic suboptimal în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază. Studiul a înrolat un total de 22 pacienți; cohorta 1 a avut 6 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat o doză de 20 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni; cohorta 2 a avut 5 pacienți care au demonstrat declin clinic și cărora li s-a administrat 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni, iar cohorta 3 a avut 11 pacienți care au demonstrat un răspuns suboptimal și cărora li s-a administrat fie Nexviadyme, în doză de 40 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de 25 săptămâni (5 pacienți), fie alfa alglucozidază în doza stabilă anterioară studiului (variind între 20 mg/kg la interval de două săptămâni și 40 mg/kg săptămânal), timp de 25 săptămâni (6 pacienți).

Criteriul final principal de evaluare al studiului 2 a fost evaluarea siguranței și tolerabilității administrării Nexviadyme. Criteriul final secundar de evaluare a fost determinarea eficacității Nexviadyme. Datele au arătat stabilizarea sau îmbunătățirea rezultatelor privind eficacitatea la determinarea clasificării funcției motorii grosiere 88 (*Gross Motor Function Measure* - GMFM-88), testul rapid al funcției motorii (QMFT), inventarul evaluării pediatrice a invalidității în boala Pompe (Pompe-PEDI), scorul Z al masei ventriculare stângi (MVS), măsurătorile poziției pleoapelor la pacienții care au avut un declin anterior sau au fost insuficient controlați cu alfa alglucozidază. Efectul tratamentului a fost mai pronunțat în cazul dozei de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, comparativ cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni. Doi din șase pacienți tratați cu Nexviadyme cu doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni (cohorta 1) au demonstrat un declin clinic ulterior și li s-a administrat o doză crescută de la 20 la 40 mg/kg la interval de două săptămâni în săptămâna 55 și, respectiv, 61. La toți pacienții cărora li s-a administrat doza de 40 mg/kg la interval de două săptămâni s-a menținut această doză pe durata studiului, fără declin clinic suplimentar.

La copiii și adolescenții cu BPDI (cu vârsta <18 ani) tratați cu Nexviadyme în doză de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, care au demonstrat fie declin clinic (cohorta 2), fie răspuns clinic suboptimal (cohorta 3) în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază, modificarea procentuală medie (DS) a valorii tetrazaharidelor hexoze urinare de la momentul inițial a fost de -40,97% (16,72) și, respectiv, de -37,48% (17,16), după 6 luni. La pacienții aflați anterior în declin, tratați cu Nexviadyme în doză de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, modificarea procentuală medie (DS) a fost de 0,34% (42,09).

Efectele pe termen lung ale tratamentului cu Nexviadyme au fost evaluate la 10 pacienți în săptămâna 49, la 8 pacienți în săptămâna 73 și la 3 pacienți în săptămâna 97. La pacienții cu BPDI care prezentau anterior declin cu tratamentul cu alfa alglucozidază, eficacitatea asupra parametrilor specifici de declin, inclusiv funcția motorie, masa ventriculară stângă și măsurătorile poziției pleoapelor, a fost susținută până la 2 ani.

<u>Copii și adolescenți</u>

Au fost tratați cu Nexviadyme nouăsprezece copii și adolescenți cu BPDI cu vârsta cuprinsă între 1 an și 12 ani, tratați anterior cu alfa alglucozidază (vezi pct. 4.2 și 4.8), și un copil cu BPDT cu vârsta de 9 ani și un adolescent cu BPDT cu vârsta de 16 ani.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nexviadyme la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii Pompe (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

<u>Registrul bolii Pompe</u>

Medicii sau profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să înregistreze pacienții diagnosticați cu boală Pompe la www.registrynxt.com. Datele pacientului vor fi colectate în mod anonim în acest registru. Obiectivele „Registrului Pompe" sunt de a spori înțelegerea bolii Pompe și de a monitoriza pacienții și răspunsul acestora la tratamentul de substituție enzimatică de-a lungul timpului, cu scopul final de a îmbunătăți evoluția clinică pentru acești pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv (BPDT)

Farmacocinetica alfa avalglucozidazei a fost evaluată în cadrul unei analize populaționale efectuată la 75 pacienți cu BPDT, cu vârsta cuprinsă între 16 și 78 ani, cărora li s-a administrat alfa avalglucozidază în doză de 5 până la 20 mg/kg, la interval de două săptămâni.

Pacienți cu boală Pompe cu debut infantil (BPDI)

Farmacocinetica alfa avalglucozidazei a fost caracterizată la 16 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani, tratați cu alfa avalglucozidază, care au inclus 6 pacienți tratați cu doza de 20 mg/kg și 10 pacienți tratați cu doza de 40 mg/kg, administrate la interval de două săptămâni. Toți pacienții fuseseră tratați anterior.

Absorbție

La pacienții cu BPDT, pentru o perfuzie cu durata de 4 ore, administrată i.v. cu doza de 20 mg/kg, la interval de două săptămâni, valorile medii ale C_{max} și $ASC_{2săpt}$ au fost de 273 µg/ml (24%) și, respectiv, de 1220 µg•oră/ml (29%).

La pacienții cu BPDI, pentru o perfuzie cu durata de 4 ore, administrată i.v. cu doza de 20 mg/kg, la interval de două săptămâni și pentru o perfuzie cu durata de 7 ore, administrată i.v. cu doza de 40 mg/kg, la interval de două săptămâni, valoarea medie a C_{max} a variat între 175 µg/ml și 189 µg/ml pentru doza de 20 mg/kg și între 205 µg/ml și 403 µg/ml pentru doza de 40 mg/kg. Valoarea medie a $ASC_{2săpt}$ a variat între 805 µg•oră/ml și 923 µg•oră/ml pentru doza de 20 mg/kg și între 1720 µg•oră/ml și 2630 µg•oră/ml pentru doza de 40 mg/kg.

Distribuție

La pacienții cu BPDT, modelul farmacocinetic populațional tipic a prezis că volumul compartimentului central de distribuție a alfa avalglucozidazei este de 3,4 l.

La pacienții cu BPDI tratați cu alfa avalglucozidază în doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg administrate la interval de două săptămâni, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a variat între 3,5 și 5,4 l.

Eliminare

La pacienții cu BPDT, modelul farmacocinetic populațional tipic a prezis un clearance liniar de 0,87 l/oră. După administrarea dozei de 20 mg/kg la interval de două săptămâni, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 1,55 ore.

La pacienții cu BPDI tratați cu alfa avalglucozidază în doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg administrate la interval de două săptămâni, clearance-ul plasmatic mediu a variat de la 0,53 la 0,70 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la 0,60 la 1,19 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la alfa avalglucozidază a crescut în mod proporțional cu doza între 5 și 20 mg/kg la pacienții cu BPDT și între 20 și 40 mg/kg la pacienții cu BPDI. Nu s-a observat acumulare după administrarea la interval de două săptămâni.

Imunogenitate

În studiul 1, EFC14028/COMET, 95,2% (59 din 62 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat Nexviadyme au dezvoltat AAM induși de tratament. Având în vedere variabilitatea răspunsului AAM, nu a fost evidențiată o influență clară între titrul maxim AAM și impactul asupra famacocineticii la pacienți în săptămâna 49.

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale efectuate la pacienții cu BPDT au arătat că greutatea corporală, vârsta și sexul nu au influențat semnificativ farmacocinetica alfa avalglucozidazei.

Insuficiență hepatică
Farmacocinetica alfa avalglucozidazei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală
Nu s-a efectuat niciun studiu oficial în ceea ce privește influența insuficienței renale asupra farmacocineticii alfa avalglucozidazei. Pe baza unei analize a famacocineticii în cadrul populației a datelor provenite de la 75 pacienți cu BPDT cărora li s-a administrat o doză de 20 mg/kg, inclusiv 6 pacienți cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară: 60 până la 89 ml/min; la momentul inițial), nu s-a observat niciun efect relevant al insuficienței renale asupra expunerii la alfa avalglucozidază.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, care au inclus criterii finale de evaluare privind siguranța farmacologică.

Alfa avalglucozidaza nu a provocat efecte adverse într-un studiu combinat asupra fertilității la masculi și femele, efectuat la șoarece, cu doze de până la 50 mg/kg administrate i.v. la interval de două zile (de 9,4 ori valoarea ASC la starea de echilibru atinsă la om în cazul dozei recomandate de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni la pacienții cu BPDT) (vezi pct. 4.6).

Într-un studiu privind toxicitatea embrio-fetală efectuat la șoarece, administrarea alfa avalglucozidazei în cea mai mare doză de 50 mg/kg și zi (de 17 ori ASC la starea de echilibru atinsă la om în cazul dozei recomandate de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni la pacienți cu BPDT) a determinat creșterea pierderilor de sarcină postimplantare și a numărului mediu de resorbții tardive. Nu au fost observate efecte în cazul dozei de 20 mg/kg și zi (de 4,8 ori valoarea ASC la starea de echilibru atinsă la om în cazul dozei recomandate de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni la pacienții cu BPDT). Alfa avalglucozidaza nu traversează placenta la șoarece, ceea ce sugerează că efectele embrio-fetale pentru doza de 50 mg/kg și zi au fost legate de toxicitatea maternă, ca urmare a răspunsului imunologic. Nu s-au observat malformații sau variații de dezvoltare.

Nu s-au observat efecte adverse într-un studiu de toxicitate embrio-fetală efectuat la iepure, în cadrul căruia s-a administrat i.v. alfa avalglucozidază în doză de până la 100 mg/kg și zi (de 91 ori valoarea ASC la starea de echilibru atinsă la om în cazul dozei recomandate de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, la pacienții cu BPDT).

Nu au existat efecte adverse într-un studiu pentru toxicitatea asupra dezvoltării pre- și postnatale, efectuat la șoarece, după administrarea alfa avalglucozidazei la interval de două zile. NOAEL (doza la care nu s-au înregistrat reacții adverse) pentru funcția de reproducere la femele și pentru supraviețuirea și creșterea puilor a fost de 50 mg/kg administrată i.v. la interval de două zile.

La șoarecii tineri, alfa avalglucozidaza a fost, în general, bine tolerată după administrarea i.v. timp de 9 săptămâni, în doze de până la 100 mg/kg, la interval de două săptămâni (aproximativ 2 până la 5 ori valoarea ASC la starea de echilibru atinsă la om în cazul dozei recomandate de 40 mg/kg administrată la interval de două săptămâni, la pacienții cu BPDI). Cu toate acestea, cea mai mare doză testată la șoarecii tineri nu este suficientă pentru a exclude un potențial risc pentru pacienții cu BPDI, la doza de 40 mg/kg, pe baza expunerii marginale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Glicină
Manitol
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 4 ani

Medicament reconstituit

După reconstituire, stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat.
Dacă nu este utilizat imediat pentru diluare, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de diluare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C.

Medicamentul diluat

După diluare, stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării s-a demonstrat pentru concentrații cuprinse între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml, pentru o perioadă de 24 ore, la temperaturi de 2°C-8°C, urmată de o perioadă de 9 ore la temperatura camerei (până la 25°C), pentru a permite adminstrarea perfuziei. A se utiliza tehnici aseptice.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească o perioadă de 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C, urmate de o perioadă de 9 ore la temperatura camerei (până la 25°C), pentru a permite administrarea perfuziei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc elastomeric), sigiliu (aluminiu) și capac detașabil.

Fiecare ambalaj conține 1, 5, 10 sau 25 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele sunt numai pentru o singură utilizare.

Reconstituire

Trebuie utilizată tehnica aseptică în timpul reconstituirii.

1. Trebuie determinat numărul de flacoane care trebuie reconstituite în funcție de greutatea fiecărui pacient și de doza recomandată, de 20 mg/kg sau de 40 mg/kg.
   Greutatea pacientului (kg) × doză (mg/kg) = doza pacientului (în mg). Doza pacientului (în mg) împărțită la 100 mg/flacon = numărul de flacoane de reconstituit. Dacă numărul de flacoane include o fracțiune, trebuie rotunjit până la următorul număr întreg.
   Exemplu: greutatea pacientului (16 kg) × doză (20 mg/kg) = doza pacientului (320 mg).
   320 mg împărțit la 100 mg/flacon = 3,2 flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 4 flacoane.
   Exemplu: greutatea pacientului (16 kg) × doză (40 mg/kg) = doza pacientului (640 mg).
   640 mg împărțit la 100 mg/flacon = 6,4 flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 7 flacoane.
2. Trebuie scos din frigider numărul necesar de flacoane pentru perfuzie și puse deoparte aproximativ 30 de minute, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei.
3. Fiecare flacon trebuie reconstituit prin injectarea lentă a câte 10,0 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon. Fiecare flacon va furniza 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile asupra pulberii și formarea spumei. Acest lucru se realizează prin adăugarea lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe peretele interior al flaconului, și nu direct pe pulberea liofilizată. Fiecare flacon trebuie înclinat și rotit ușor, pentru a dizolva pulberea liofilizată. Nu trebuie răsturnat, răsucit sau scuturat.
4. Trebuie efectuată o inspecție vizuală imediată a flacoanelor reconstituite pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă la inspecția imediată se observă particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare, medicamentul reconstituit nu trebuie utilizat. Soluția trebuie lăsată să se dizolve.

Diluare

5. Soluția reconstituită trebuie diluată în soluție de glucoză 5% până la o concentrație finală cuprinsă între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Vezi tabelul 6 pentru volumul total recomandat al perfuziei, în funcție de greutatea pacientului.
6. Trebuie extras lent volumul de soluție reconstituită din fiecare flacon (calculat în funcție de greutatea pacientului).
7. Soluția reconstituită trebuie adăugată încet și direct în soluția de glucoză 5%. Trebuie evitate formarea spumei sau agitarea pungii de perfuzie. Trebuie evitată introducerea aerului în punga de perfuzie.
8. Pentru a amesteca soluția din punga de perfuzie, se va răsturna sau se va masa ușor punga de perfuzie. Nu trebuie scuturată.
9. Pentru a evita administrarea particulelor introduse accidental în timpul preparării dozei i.v., se recomandă utilizarea unui filtru în linie, cu capacitate scăzută de legare a proteinelor, de 0,2 µm, pentru administrarea Nexviadyme. După finalizarea administrării perfuziei, trebuie spălată linia intravenoasă cu soluție de glucoză 5%.
10. Nexviadyme nu trebuie administrat prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

Tabelul 6 - Volumele anticipate ale perfuziei intravenoase pentru administrarea Nexviadyme în funcție de greutatea corporală a pacientului, pentru doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Volumul total al perfuziei pentru doza de 20 mg/kg (ml)	Volumul total al perfuziei pentru doza de 40 mg/kg (ml)
1,25 până la 5	50	50
5,1 până la 10	50	100
10,1 până la 20	100	200
20,1 până la 30	150	300
30,1 până la 35	200	400
35,1 până la 50	250	500
50,1 până la 60	300	600
60,1 până la 100	500	1000
100,1 până la 120	600	1200
120,1 până la 140	700	1400
140,1 până la 160	800	1600
160,1 până la 180	900	1800
180,1 până la 200	1000	2000

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 iunie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologic active

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgia

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Nexviadyme în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte

aspecte ale programului. Programul educațional are scopul de a crește gradul de conștientizare a existenței serviciului de imunosupraveghere și de a susține administrarea corectă și în siguranță a medicamentului în condițiile administrării la domiciliu.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Nexviadyme este comercializat, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) despre care se anticipează că vor prescrie, elibera și administra Nexviadyme li se furnizează următorul pachet educațional, care urmează să fie distribuit prin intermediul asociațiilor profesionale:

- Ghid pentru serviciul de imunosupraveghere, destinat profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) și
- Ghid pentru administrarea perfuziei la domiciliu, destinat PDS

Ghidul pentru serviciul de imunosupraveghere, destinat profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS), include următoarele elemente cheie:

- Recomandări de testare:
    - Este ferm încurajată recoltarea unei probe de ser la momentul inițial, înainte de administrarea primei perfuzii.
    - Titrurile de anticorpi de tip imunoglobulină G (IgG) trebuie monitorizate în mod regulat, iar în cazul în care pacienții nu răspund la tratament, trebuie luată în considerare testarea anticorpilor anti-medicament (AAM) de tip IgG.
    - Pacienții tratați pot fi testați pentru prezența anticorpilor inhibitori în cazul în care prezintă o scădere a beneficiului clinic, în pofida continuării tratamentului cu Nexviadyme.
    - Testarea imunologică impusă de apariția unui eveniment advers, inclusiv a AAM de tip IgG și imunoglobulină E (IgE), trebuie luată în considerare la pacienții cu risc de reacție alergică sau cu o reacție anafilactică în antecedente la Myozyme (alfa alglucozidază).
    - De asemenea, testarea imunologică impusă de apariția unui eveniment advers trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă reacții adverse asociate perfuziei (RAP) moderate/severe sau recurente, sugestive pentru reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice.
- Aspecte practice ale testării și detaliile de contact ale serviciului de testare
    - Descrierea serviciilor de testare: teste disponibile, indicație pentru testare, tip de eșantion, frecvența testării, timp de colectare
    - Procedura de testare: diagramă care rezumă principalii pași pentru PDS care solicită servicii de testare de specialitate

Ghidul pentru administrarea perfuziei la domiciliu, care va servi drept document pentru instruirea PDS care vor administra perfuzia la domiciliu:

- Cerințele și organizarea pentru administrarea perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamente, tratament prealabil și tratamente de urgență.
- Detalii privind prepararea și administrarea Nexviadyme, inclusiv toate etapele de preparare, reconstituire, diluare și administrare.
- Evaluarea medicală a pacientului înainte de administrarea perfuziei la domiciliu.
- Informații privind semnele și simptomele reacțiilor adverse asociate administrării perfuziei și acțiunile recomandate pentru abordarea terapeutică a RAP, atunci când apar simptome.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
alfa avalglucozidază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alfa avalglucozidază 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Glicină
Manitol
Polisorbat 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
5 flacoane
10 flacoane
25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat
alfa avalglucozidază
Administrare i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi B.V.-NL

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nexviadyme 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
alfa avalglucozidază

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nexviadyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Nexviadyme
3. Cum se administrează Nexviadyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nexviadyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nexviadyme și pentru ce se utilizează

Ce este Nexviadyme
Nexviadyme conține o enzimă numită alfa avalglucozidază– aceasta este o copie a enzimei naturale numită alfa-glucozidază acidă (AGA) care lipsește la persoanele care au boala Pompe.

Pentru ce se utilizează Nexviadyme
Nexviadyme se utilizează pentru tratamentul persoanelor de toate vârstele care au boala Pompe.

Persoanele cu boală Pompe au concentrații scăzute ale enzimei numită alfa-glucozidază acidă (AGA). Această enzimă ajută organismul să controleze concentrațiile de glicogen (un tip de carbohidrat). Glicogenul furnizează organismului energie, dar în boala Pompe cantitățile crescute de glicogen se acumulează în diferiți mușchi și îi deteriorează. Medicamentul înlocuiește enzima lipsă, astfel încât organismul să poată limita acumularea glicogenului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Nexviadyme

Nu utilizați Nexviadyme
Dacă ați avut reacții alergice (hipersensibilitate) care v-au pus viața în pericol la alfa avalglucozidază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) și aceste reacții au apărut din nou după oprirea și reluarea administrării medicamentului.

Atenționări și precauții
Înainte să utilizați Nexviadyme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă tratamentul cu Nexviadyme provoacă:

- reacții alergice, inclusiv anafilaxie (o reacție alergică severă) – pentru simptome, vezi mai jos, la „Reacții adverse posibile”.
- reacții adverse asociate administrării perfuziei, în timp ce vi se administrează perfuzia sau în decursul a câteva ore după administrarea acesteia - pentru simptome, vezi mai jos, la „Reacții adverse posibile”.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați umflare a picioarelor sau umflare generalizată la nivelul întregului corp. Medicul dumneavoastră va decide dacă administrarea perfuziei cu Nexviadyme trebuie oprită și vă va iniția un tratament medical adecvat. Medicul dumneavoastră va decide și dacă puteți continua tratamentul cu alfa avalglucozidază.

Nexviadyme împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Nu există informații în ceea ce privește utilizarea Nexviadyme la gravide. Nu trebuie să vi se administreze Nexviadyme în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă în mod specific acest lucru. Trebuie să decideți împreună cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza Nexviadyme în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Nexviadyme poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece amețelile, tensiunea arterială mică și somnolența pot apărea ca reacții asociate administrării perfuziei, aceastea vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în ziua administrării perfuziei.

3. Cum să utilizați Nexviadyme

Nexviadyme vă va fi administrat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul bolii Pompe.

Este posibil să vi se administreze alte medicamente înaintea tratamentului cu Nexviadyme, pentru a diminua unele reacții adverse. Astfel de medicamente includ un antihistaminic, un steroid și un medicament (cum este paracetamol) pentru a scădea febra.

Doza de Nexviadyme se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală și vă va fi administrată la interval de 2 săptămâni.

- Doza recomandată de Nexviadyme este de 20 mg/kg greutate corporală.

<u>Administrarea perfuziei la domiciliu</u>
Medicul dumneavoastră poate evalua că este posibil să vi se administreze perfuzia cu Nexviadyme la domiciliu, dacă este sigur și convenabil să procedați în acest fel. Dacă apar orice reacții adverse în timpul administrării perfuziei cu Nexviadyme, membrul personalului medical care se ocupă de administrarea perfuziei la domiciliu poate opri perfuzia și iniția tratamentul medical adecvat.

<u>Instrucțiuni pentru utilizarea corectă</u>
Nexviadyme se administrează prin picurare în venă (prin perfuzie intravenoasă). Este furnizat profesioniștilor din domeniul sănătății sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă pentru preparate injectabile și ulterior diluată cu soluție de glucoză, înainte de a fi administrată.

Dacă vi se administrează mai mult Nexviadyme decât trebuie
Vitezele prea mari ale perfuziei cu Nexviadyme pot provoca senzație de căldură cu înroșire a feței.

Dacă omiteți o doză de Nexviadyme
Dacă ați omis administrarea unei perfuzii, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să utilizați Nexviadyme
Dacă doriți să încetați tratamentul cu Nexviadyme, adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil ca simptomele bolii dumneavoastră să se înrăutățească dacă opriți tratamentul.

4. Reacții adverse posibile

Reacțiile adverse apar, în principal, în timpul administrării perfuziei cu Nexviadyme pacienților sau la scurt timp după aceea. Dacă apar o reacție asociată administrării perfuziei sau o reacție alergică, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze medicamente înainte de perfuzie pentru a preveni aceste reacții.

Reacții asociate administrării perfuziei
Majoritatea reacțiilor adverse asociate administrării perfuziei sunt ușoare sau moderate. Simptomele reacțiilor adverse asociate administrării perfuziei includ disconfort la nivelul pieptului, creștere a tensiunii arteriale, creștere a frecvenței bătăilor inimii, frisoane, tuse, diaree, oboseală, durere de cap, simptome asemănătoare gripei, greață, vărsături, înroșire a ochilor, durere la nivelul brațelor și picioarelor, înroșire a pielii, mâncărimi ale pielii, erupții trecătoare pe piele și urticarie.

Reacții alergice
Reacțiile alergice pot include simptome cum sunt dificultăți la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului, înroșire a feței, tuse, amețeli, greață, înroșire a palmelor și picioarelor, mâncărimi ale palmelor și picioarelor, umflare a buzei inferioare și a limbii, valori scăzute ale oxigenului în sânge și erupții trecătoare pe piele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Hipersensibilitate
- Durere de cap
- Greață
- Mâncărime a pielii
- Erupție pe piele

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Anafilaxie (reacție alergică severă)
- Amețeală
- Somnolență
- Tremor (tremurături)
- Senzație de arsură
- Înroșire a ochilor
- Mâncărime la nivelul ochilor
- Umflare a pleoapei
- Bătăi rapide ale inimii
- Înroșire a feței
- Tensiune arterială mare
- Tensiune arterială mică
- Pielea și buzele devin albastre
- Bufeuri
- Piele palidă

- Tuse
- Dificultăți la respirație
- Iritație în gât
- Durere la nivelul gurii și gâtului
- Diaree
- Vărsături
- Umflare a buzelor
- Umflare a limbii
- Durere abdominală (de burtă)
- Durere la nivelul părții superioare a abdomenului (la nivelul părții superioare a burții)
- Indigestie
- Urticarie
- Înroșire a mâinilor
- Înroșire a pielii
- Erupție roșie pe piele
- Transpirație excesivă
- Erupție pe piele însoțită de mâncărime
- Placă cutanată
- Spasme musculare
- Dureri musculare
- Durere la nivelul brațului sau piciorului
- Durere în flanc
- Oboseală
- Frisoane
- Febră
- Disconfort toracic
- Durere
- Boală asemănătoare gripei
- Durere la locul perfuziei
- Nivel scăzut de oxigen în sânge
- Slăbiciune
- Umflare a feței
- Senzație de frig sau căldură

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Inflamație a ochilor
- Amorțeli sau furnicături
- Lacrimare a ochilor
- Bătăi suplimentare ale inimii
- Respirație rapidă
- Umflare a gâtului
- Senzație de amorțeală la nivelul gurii, limbii sau buzei
- Senzație de furnicături la nivelul gurii, limbii sau buzei
- Dificultăți la înghițire
- Umflare a pielii
- Modificare a culorii pielii
- Durere la nivelul feței
- Creștere a temperaturii corpului
- Infiltrație a țesuturilor de la locul perfuziei
- Durere articulară la locul perfuziei
- Erupție pe piele la locul perfuziei
- Reacție la locul perfuziei
- Mâncărimi la locul perfuziei
- Edem localizat

- Umflare la nivelul mâinilor și picioarelor
- Zgomote anormale la respirație (respirație șuierătoare)
- Rezultate la teste de sânge care arată inflamație
- Scădere a sensibilității la atingere, durere sau temperatură
- Disconfort la nivelul gurii (inclusiv senzație de arsură la nivelul buzei)

Reacțiile adverse raportate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nexviadyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise:
A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluția reconstituită:
După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată pentru diluare. Soluția reconstituită poate fi păstrată până la 24 ore la frigider între 2°C și 8°C.

Soluția diluată:
După diluare, se recomandă utilizarea imediată. Soluția diluată poate fi păstrată timp de 24 ore între 2°C și 8°C, urmată de o perioadă de 9 ore la temperatura camerei (până la 25°C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor contribui la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nexviadyme
Substanța activă este alfa avalglucozidază. Un flacon conține alfa avalglucozidază 100 mg. După reconstituire, soluția conține alfa avalglucozidază 10 mg per ml, iar după diluare concentrația variază de la 0,5 mg/ml la 4 mg/ml.
Celelalte componente sunt
- Histidină
- Clorhidrat de histidină monohidrat
- Glicină
- Manitol
- Polisorbat 80

Cum arată Nexviadyme și conținutul ambalajului

Alfa avalglucozidaza este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă disponibilă într-un flacon (100 mg/flacon). Fiecare ambalaj conține 1, 5, 10 sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pulberea este de culoare albă până la galben deschis. După reconstituire, este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis. Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul
Genzyme Ireland Limited, Parcul Industrial IDA, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Ireland
Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Reconstituire
Trebuie utilizată tehnica aseptică în timpul reconstituirii.

1. Trebuie determinat numărul de flacoane care trebuie reconstituite în funcție de greutatea fiecărui pacient și de doza recomandată, de 20 mg/kg sau de 40 mg/kg.
   Greutatea pacientului (kg) x doză (mg/kg) = doza pacientului (în mg). Doza pacientului (în mg) împărțită la 100 mg/flacon = numărul de flacoane de reconstituit. Dacă numărul de flacoane include o fracțiune, trebuie rotunjit până la următorul număr întreg.
   Exemplu: greutatea pacientului (16 kg) x doză (20 mg/kg) = doza pacientului (320 mg). 320 mg împărțit la 100 mg/flacon = 3,2 flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 4 flacoane.
   Exemplu: greutatea pacientului (16 kg) x doză (40 mg/kg) = doza pacientului (640 mg). 640 mg împărțit la 100 mg/flacon = 6,4 flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 7 flacoane.
2. Trebuie scos din frigider numărul necesar de flacoane pentru perfuzie și puse deoparte aproximativ 30 de minute, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei.
3. Fiecare flacon trebuie reconstituit prin injectarea lentă a câte 10,0 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon. Fiecare flacon va furniza 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile asupra pulberii și formarea spumei. Acest lucru se realizează prin adăugarea lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe

peretele interior al flaconului, și nu direct pe pulberea liofilizată. Fiecare flacon trebuie înclinat și rotit ușor, pentru a dizolva pulberea liofilizată. Nu trebuie răsturnat, răsucit sau scuturat.

4. Trebuie efectuată o inspecție vizuală imediată a flacoanelor reconstituite pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă la inspecția imediată se observă particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare, medicamentul reconstituit nu trebuie utilizat. Soluția trebuie lăsată să se dizolve.

Diluare

5. Soluția reconstituită trebuie diluată în soluție de glucoză 5% până la o concentrație finală cuprinsă între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Vezi tabelul 1 pentru volumul total recomandat al perfuziei, în funcție de greutatea pacientului.
6. Trebuie extras lent volumul de soluție reconstituită din fiecare flacon (calculat în funcție de greutatea pacientului).
7. Soluția reconstituită trebuie adăugată încet și direct în soluția de glucoză 5%. Trebuie evitate formarea spumei sau agitarea pungii de perfuzie. Trebuie evitată introducerea aerului în punga de perfuzie.
8. Pentru a amesteca soluția din punga de perfuzie, se va răsturna sau se va masa ușor punga de perfuzie. Nu trebuie scuturată.
9. Pentru a evita administrarea particulelor introduse accidental în timpul preparării dozei i.v., se recomandă utilizarea unui filtru în linie, cu capacitate scăzută de legare a proteinelor, de 0,2 µm, pentru administrarea Nexviadyme. După finalizarea administrării perfuziei, trebuie spălată linia intravenoasă cu soluție de glucoză 5%.
10. Nexviadyme nu trebuie administrat prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

Tabelul 1: Volumele anticipate ale perfuziei intravenoase pentru administrarea Nexviadyme în funcție de greutatea corporală a pacientului, pentru doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Volumul total al perfuziei pentru doza de 20 mg/kg (ml)	Volumul total al perfuziei pentru doza de 40 mg/kg (ml)
1,25 până la 5	50	50
5,1 până la 10	50	100
10,1 până la 20	100	200
20,1 până la 30	150	300
30,1 până la 35	200	400
35,1 până la 50	250	500
50,1 până la 60	300	600
60,1 până la 100	500	1000
100,1 până la 120	600	1200
120,1 până la 140	700	1400
140,1 până la 160	800	1600
160,1 până la 180	900	1800
180,1 până la 200	1000	2000

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Administrarea perfuziei la domiciliu

Administrarea perfuziei cu Nexviadyme la domiciliu poate fi luată în considerare la pacienții care tolerează bine administrarea perfuziilor și nu au antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni. Decizia de a trece un pacient la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluare și la recomandarea medicului curant. Atunci când se evaluează eligibilitatea unui pacient pentru administrarea perfuziei la domiciliu, trebuie luate în considerare comorbiditățile preexistente ale pacientului respectiv și capacitatea sa de a fi compliant la cerințele administrării perfuziei la domiciliu. Trebuie avute în vedere următoarele criterii:

- Pacientul nu trebuie să aibă nicio afecțiune concomitentă care, în opinia medicului, îi poate afecta capacitatea de a tolera administrarea perfuziei.
- Pacientul este considerat stabil din punct de vedere medical. Înainte de inițierea administrării perfuziei la domiciliu, trebuie finalizată o evaluare cuprinzătoare.
- Pacientului trebuie să i se fi administrat timp de cateva luni perfuzii cu Nexviadyme sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boală Pompe, în spital sau într-un cadru clinic adecvat pentru îngrijirea pacientului. O condiție prealabilă pentru inițierea administrării perfuziei la domiciliu este stabilirea unui tipar în care administrarea perfuziilor este bine tolerată, fără RAP sau cu RAP ușoare, care au fost controlate cu premedicație.
- Pacientul trebuie să fie dornic și capabil să respecte procedurile de administrare a perfuziei la domiciliu.
- Infrastructura pentru administrarea perfuziei la domiciliu, resursele și procedurile, inclusiv instructajul, trebuie să fie stabilite și puse la dispoziția profesionistului din domeniul sănătății. Un profesionist din domeniul sănătății trebuie să fie disponibil în orice moment pe durata administrării perfuziei la domiciliu și o anumită perioadă de timp după administrarea perfuziei, în funcție de tolerabilitatea pacientului înainte de începerea administrării perfuziei la domiciliu.

Dacă pacientul prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, trebuie oprit imediat procesul de administrare a perfuziei și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Poate fi necesară administrarea perfuziilor ulterioare într-un spital sau într-un cadru medical adecvat pentru îngrijirea pacienților, până când nu mai este prezentă o astfel de reacție adversă. Doza și viteza perfuziei nu trebuie modificate fără recomandarea medicului curant.