

Nexviadyme 100 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Liofilizowany proszek o barwie białej do bladożółtej. Każda fiolka zawiera 100 mg awalglukozydazy alfa. Po rekonstytucji każda fiolka zawiera całkowitą objętość do pobrania 10,0 ml roztworu o stężeniu 10 mg awalglukozydazy alfa* na ml. *Awalglukozydaza alfa jest ludzką kwaśną α -glukozydazą wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), która jest następnie sprzęgana z około 7 cząsteczkami heksamannozy (każda zawiera dwie końcowe reszty mannozo-6-fosforanu, M6P), połączonymi z utlenionymi resztami kwasu sjałowego na jej cząsteczce, co zwiększa zawartość reszt bis-M6P. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Nexviadyme (awalglukozydaza alfa) jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Pompego (niedobór kwaśnej α -glukozydazy). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Nexviadyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego lub z innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub nerwowo-mięśniowymi. **Dawkowanie:** U pacjentów można zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i (lub) kortykosteroidami, aby zapobiec wystąpieniu reakcji alergicznych lub zmniejszyć ich nasilenie. Zalecana dawka awalglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie. **Modyfikacja dawkowania u pacjentów z IOPD:** W przypadku pacjentów z IOPD (wczesna postać choroby Pompego, ang. *infantile-onset Pompe disease*), u których nie występuje poprawa lub odpowiedź w zakresie czynności serca, układu oddechowego i (lub) funkcji motorycznych jest niewystarczająca podczas przyjmowania dawki 20 mg/kg mc., należy rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, o ile nie istnieją zagrożenia bezpieczeństwa (np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub ryzyko przeciążenia płynami). U pacjentów, którzy nie tolerują awalglukozydazy alfa w dawce 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (u których wystąpiły, np. ciężka nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne lub występuje ryzyko przeciążenia płynami), należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. **Szczególne grupy pacjentów:** *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku >65 lat. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awalglukozydazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania u tych pacjentów. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awalglukozydazy alfa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania u tych pacjentów. *Dzieci (pacjenci w wieku 6 miesięcy i młodsi):* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awalglukozydazy alfa u dzieci w wieku 6 miesięcy i młodszych. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania u pacjentów w wieku 6 miesięcy i młodszych. **Sposób podawania:** Fiolki produktu leczniczego Nexviadyme są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia i produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym (infuzji dożylnej). Wlew należy podawać stopniowo, w zależności od odpowiedzi i samopoczucia pacjenta. Zaleca się rozpoczęcie wlewu z szybkością początkową 1 mg/kg mc./godz. i stopniowe jej zwiększanie co 30 minut zgodnie z Tabelą 1, o ile nie wystąpią objawy reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion-associated reactions*, IAR). Pod koniec każdego etapu, przed zwiększeniem szybkości wlewu, należy wykonać pomiary parametrów życiowych.

Tabela 1 – Schemat zwiększania szybkości wlewu

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

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

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

W razie wystąpienia anafilaksji, ciężkiej reakcji nadwrażliwości lub ciężkich IAR, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości lub IAR można zmniejszyć szybkość wlewu lub tymczasowo go przerwać i (lub) rozpocząć odpowiednie leczenie. Objawy mogą się utrzymywać pomimo tymczasowego przerwania wlewu; z tego względu lekarz prowadzący powinien poczekać co najmniej 30 minut, aby sprawdzić, czy objawy ustąpią, zanim podejmie decyzję o zaprzestaniu podawania wlewu w danym dniu. Jeśli objawy ustąpią, szybkość wlewu należy ponownie zwiększyć na 30 minut do nie więcej niż połowy szybkości, przy której wystąpiły reakcje, następnie należy zwiększyć szybkość wlewu o 50% na 15–30 minut. Jeśli objawy nie wystąpią ponownie, należy zwiększyć szybkość wlewu do szybkości, przy której wystąpiły reakcje, i rozważyć dalsze zwiększanie szybkości wlewu w sposób stopniowy, aż do osiągnięcia jej maksymalnego poziomu. *Infuzja domowa:* Wlewy produktu leczniczego Nexviadyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują i u których w okresie kilku miesięcy nie wystąpiły umiarkowane lub ciężkie IAR. Decyzja o przeprowadzeniu infuzji domowych powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego. W ramach kwalifikacji pacjenta do otrzymywania infuzji domowych, należy wziąć pod uwagę jego choroby współistniejące i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z infuzjami domowymi. Należy rozważyć następujące kryteria: U pacjenta nie może występować żadna choroba, która w opinii lekarza mogłaby pogorszyć tolerancję infuzji. Stan kliniczny pacjenta został uznany za stabilny. Przed rozpoczęciem infuzji domowych należy przeprowadzić kompleksową ocenę stanu zdrowia pacjenta. Wymagane jest, aby pacjent przez kilka miesięcy otrzymywał infuzje produktu leczniczego Nexviadyme pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego, w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego. Warunkiem rozpoczęcia infuzji domowych jest udokumentowanie dobrej tolerancji wcześniejszych infuzji bez IAR lub z łagodnymi IAR, które udało się kontrolować dzięki premedykacji. Pacjent musi zobowiązać się i przestrzegać zasad wykonywania infuzji domowych. Konieczne jest zapewnienie fachowemu personelowi medycznemu sprzętu, zasobów i procedur, w tym przeszkolenia, niezbędnych do wykonywania infuzji domowych. Pomoc pracownika fachowego personelu medycznego powinna być dostępna przez cały czas w trakcie infuzji domowych oraz przez określony czas po infuzji, w zależności od tolerancji leczenia pacjenta przed rozpoczęciem infuzji domowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane w trakcie infuzji domowych, wlew należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Może być konieczne wykonywanie kolejnych wlewów w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego, do czasu, gdy dane działanie niepożądane nie ustąpi. Nie należy zmieniać dawki i szybkości wlewu bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Przeciwwskazania: Zagrożająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, po ponownej nieudanej próbie podania produktu. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja): U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme należy zapewnić dostęp do odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, zwłaszcza w przypadku pacjentów z przerostem mięśnia sercowego i znacznymi zaburzeniami czynności układu oddechowego. W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu anafilaksji lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. U pacjentów z ciężką nadwrażliwością można rozważyć wykonanie procedury odczulania na produkt leczniczy Nexviadyme. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu leczniczego, należy zachować szczególną ostrożność i zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości można zmniejszyć szybkość infuzji lub tymczasowo ją przerwać. Reakcje związane z infuzją (IAR): W badaniach klinicznych IAR zgłaszano w różnym czasie

w trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme i (lub) w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, i występowały one z większym prawdopodobieństwem w przypadku większych szybkości infuzji. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia IAR podczas infuzji produktu leczniczego Nexviadyme jest większe u pacjentów obciążonych ostrymi chorobami współistniejącymi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Pompego może dojść do zaburzeń czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań związanych z IAR. Można zastosować leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, aby zapobiec wystąpieniu IAR lub zmniejszyć ich nasilenie. Jednak IAR mogą wystąpić także u pacjentów, u których zastosowano premedykację. W razie wystąpienia ciężkich IAR należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Nexviadyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Nexviadyme po wystąpieniu ciężkich IAR. U niektórych pacjentów ponownie podawano produkt leczniczy z mniejszą szybkością infuzji, w dawce mniejszej niż zalecana. Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć do zalecanej. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych IAR, pomimo zastosowania premedykacji, poprawę objawów można uzyskać po zmniejszeniu szybkości wlewu lub tymczasowym przerwaniu infuzji.

Immunogenność: W trakcie leczenia zgłaszano powstawanie przeciwciał przeciwciałekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych (95%), jak i po wcześniejszym leczeniu (62%). Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości mogą występować niezależnie od powstawania ADA. Większość IAR i reakcji nadwrażliwości miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i były leczone z zastosowaniem standardowych praktyk klinicznych. W badaniach klinicznych powstawanie ADA nie powodowało pogorszenia skuteczności klinicznej leczenia. Można rozważyć oznaczenie ADA, jeśli pacjenci nie reagują na leczenie. U pacjentów z ryzykiem reakcji alergicznej lub z reakcją anafilaktyczną na alglukozydazę alfa w wywiadzie można rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym oznaczenie ADA klasy IgG i IgE. W celu uzyskania informacji na temat usług w zakresie badań specjalistycznych chorób rzadkich firmy Sanofi Genzyme, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem firmy Sanofi Genzyme. **Ryzyko ostrej niewydolności sercowo-oddechowej:** Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Nexviadyme u pacjentów podatnych na przeciążenie płynami lub z ostrą chorobą współistniejącą układu oddechowego, lub z zaburzeniami czynności serca i (lub) czynności układu oddechowego, u których jest wskazane ograniczenie podaży płynów. U takich pacjentów może istnieć ryzyko ciężkiego zaostrzenia stanu czynności serca lub układu oddechowego w trakcie wlewu. W trakcie infuzji produktu leczniczego Nexviadyme konieczne jest zapewnienie odpowiednich środków do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej oraz urządzeń do monitorowania stanu pacjenta, a niektórzy pacjenci mogą wymagać wydłużonego czasu obserwacji, który powinien być dostosowany do ich indywidualnych potrzeb. **Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon w trakcie znieczulenia ogólnego w celu założenia centralnego dostępu żylnego:** Należy zachować ostrożność podczas podawania znieczulenia ogólnego w celu założenia centralnego dostępu żylnego lub wykonywania innych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z IOPD z przerostem mięśnia sercowego. U pacjentów z IOPD z przerostem mięśnia sercowego stosowanie znieczulenia ogólnego wiązało się z występowaniem zaburzeń rytmu serca, w tym migotania komór, tachykardii komorowej i bradykardii, prowadzących do zatrzymania krążenia lub zgonu bądź też wymagających resuscytacji lub defibrylacji.

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

działaniami niepożądanymi (częstość występowania >5%) były świąd (13,4%), nudności (12%), ból głowy (10,6%), wysypka (10,6%), pokrzywka (8,5%), dreszcze (7,7%), zmęczenie (7,7%) i rumień (5,6%). W zbiorczej analizie bezpieczeństwa obejmującej dane z 4 badań klinicznych (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO i LTS13769/NEO-EXT) uwzględniono łącznie 142 pacjentów (118 dorosłych i 24 dzieci (1 dziecko bezpośrednio włączone do fazy kontynuacyjnej Badania 1 prowadzonego metodą otwartej próby)) leczonych produktem leczniczym Nexviadyme. Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme, pochodzące ze zbiorczej analizy danych z badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na niewielką populację pacjentów działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 pacjentów, jest klasyfikowane jako częste. W obrębie każdej grupy o określonej częstości, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Bardzo często: Nadwrażliwość, ból głowy, nudności, świąd, wysypka. Często: Anafilaksja, zawroty głowy, drżenie, senność, uczucie pieczenia, przekrwienie oczu, przekrwienie spojówek, świąd oka, obrzęk powiek, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie tętnicze, sinica, uderzenia gorąca, błądność, kaszel, duszność, trudności w oddychaniu, podrażnienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, wymioty, obrzęk wargi, obrzęk języka, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, pokrzywka, rumień, rumień dłoni, nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, łuszczenie skóry, skurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny, bóle w okolicy łędźwiowej, zmęczenie, dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie, obrzęk twarzy, uczucie zimna, uczucie gorąca, ospałość, podwyższone ciśnienie tętnicze, obniżenie saturacji, podwyższenie temperatury ciała. Niezbyt często: Zapalenie spojówek, parestezje, zwiększone łzawienie, dodatkowe skurcze komorowe, przyspieszenie oddechu, obrzęk krtani, niedoczulica jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, zaburzenia połykania, obrzęk naczyńioruchowy, przebarwienia skórne, ból twarzy, hipertermia, wynacznienie w miejscu infuzji, ból stawu w miejscu infuzji, wysypka w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, pokrzywka w miejscu infuzji, miejscowy obrzęk, obrzęk obwodowy, przyspieszenie rytmu serca, nieprawidłowe szmery oddechowe, zwiększenie aktywności dopełniacza, zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych. Powyżej przedstawiono działania niepożądane związane z leczeniem, które uważa się za potencjalnie związane z awalglukozydazą alfa według przesłanek biologicznych, na podstawie ChPL alglukozydazy alfa. W badaniu porównawczym EFC14028/COMET, 100 pacjentów z LOPD (późna postać choroby Pompego) w wieku od 16 do 78 lat, niestosujących wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej, leczono albo produktem leczniczym Nexviadyme (n=51) w dawce 20 mg/kg mc., albo alglukozydazą alfa w dawce 20 mg/kg mc. (n=49). Podczas fazy z aktywną kontrolą prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby przez okres 49 tygodni, ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme i u 6,1% pacjentów leczonych alglukozydazą alfa. Łącznie 8,2% pacjentów otrzymujących alglukozydazę alfa w badaniu przerwało leczenie na stałe z powodu działań niepożądanych; żaden z pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Nexviadyme nie przerwał leczenia na stałe. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (z częstością występowania >5%) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Nexviadyme były: ból głowy, nudności, świąd, pokrzywka i zmęczenie. Wśród 95 pacjentów, którzy rozpoczęli okres leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej badania EFC14028/COMET, 51 pacjentów kontynuowało leczenie produktem leczniczym Nexviadyme i 44 pacjentów zmieniło leczenie z alglukozydazy alfa na produkt leczniczy Nexviadyme. W okresie leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej, ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 3 (5,8%) pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania oraz u 3 (6,8%) pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) u pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania były nudności, dreszcze, rumień, świąd i pokrzywka. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) u pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy

Nexviadyme były świąd, wysypka, bóle głowy, nudności, dreszcze, zmęczenie i pokrzywka. Nie zgłoszono działań niepożądanych ani IAR u dodatkowego dziecka bezpośrednio włączonego do fazy kontynuacyjnej badania prowadzonego metodą otwartej próby. Opis wybranych działań niepożądanych

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

Reakcje związane z infuzją (IAR): Na podstawie danych ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa, IAR zgłoszono u około 56/142 (39,4%) pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa w badaniach klinicznych. Ciężkie IAR zgłoszono u 6/142 (4,2%) pacjentów i do objawów należały: trudności w oddychaniu, hipoksja, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniony obrzęk, obrzęk języka, dysfagia, nudności, rumień, pokrzywka i podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze. Do IAR zgłoszonych u więcej niż 1 pacjenta należały: trudności w oddychaniu, dyskomfort w klatce piersiowej, duszność, kaszel, obniżenie saturacji, podrażnienie gardła, niestrawność, nudności, wymioty, biegunka, obrzęk wargi, obrzęk języka, rumień, rumień dłoni, wysypka, wysypka rumieniowa, świąd, pokrzywka, nadmierna potliwość, łuszczenie skóry, przekrwienie oczu, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze, częstoskurcz, ból głowy, zawroty głowy, drżenie, uczucie pieczenia, ból (w tym ból kończyny, ból w nadbrzuszu, ból jamy ustnej i gardła i ból w okolicy lędźwiowej), senność, ospałość, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, nagłe zaczerwienienie, uczucie gorąca lub zimna, sinica i bledność. Większość IAR miała przebieg łagodny do umiarkowanego. W badaniu porównawczym EFC14028/COMET mniejsza liczba pacjentów z LOPD w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa zgłosiła co najmniej 1 IAR (13/51 [25,5%]) w porównaniu z grupą otrzymującą alglukozydazę alfa (16/49 [32,7%]). Ciężkie IAR nie zostały zgłoszone u pacjentów w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa, a zgłoszono je u 2 pacjentów w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa (zawroty głowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, duszność, zimne poty i dreszcze). Do najczęściej zgłaszanych IAR pojawiających się w trakcie leczenia (u >2 pacjentów) w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa należały: świąd (7,8%) i pokrzywka (5,9%), a w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa – nudności (8,2%), świąd (8,2%) i nagłe zaczerwienienie (6,1%). Większość IAR zgłoszonych u 7 (13,7%) pacjentów w grupie otrzymującej awalglukozydazę alfa i u 10 (20,4%) pacjentów w grupie otrzymującej alglukozydazę alfa miało łagodne nasilenie. W okresie leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w fazie kontynuacyjnej, IAR zgłaszano u 12 (23,5%) pacjentów kontynuujących leczenie produktem leczniczym Nexviadyme przez cały czas trwania badania; do IAR zgłaszanych u więcej niż 1 pacjenta należały: nudności, dreszcze, rumień, świąd, gorączka, pokrzywka, wysypka i przekrwienie oczu. IAR zgłaszano u 22 (50%) pacjentów, którzy zmienili leczenie na produkt leczniczy Nexviadyme; do IAR zgłaszanych u więcej niż 1 pacjenta należały: świąd, ból głowy, wysypka, nudności, dreszcze, zmęczenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu, uczucie zimna, dyskomfort w klatce piersiowej, rumień, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, łuszczenie skóry, uczucie pieczenia, obrzęk warg i obrzęk języka. Liczba IAR w obu grupach zmniejszała się z upływem czasu.

Immunogenność: Częstość występowania ADA przeciw awalglukozydazie alfa u pacjentów z chorobą Pompego leczonych produktem leczniczym Nexviadyme przedstawiono w Tabeli 2. Mediana czasu do wystąpienia serokonwersji wynosiła 8,3 tygodnia. U nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów występowanie IAR obserwowano zarówno w grupie pacjentów z obecnymi ADA, jak i w grupie bez obecności ADA. W miarę zwiększania się mian ADA klasy IgG obserwowano zwiększającą się częstość występowania IAR i reakcji nadwrażliwości. U nieleczonych wcześniej pacjentów zaobserwowano zależność polegającą na zwiększeniu częstości występowania IAR wraz ze zwiększaniem się mian ADA, przy czym największą częstość występowania IAR (69,2%) zgłoszono u pacjentów z największym zakresem maksymalnej wartości miana ADA

≥12 800, w porównaniu z częstością 33,3% u pacjentów ze średnią wartością miana ADA 1600-6400, 14,3% u pacjentów z niską wartością miana ADA 100-800 i 33,3% u pacjentów bez wykrywanych ADA. U dorosłych pacjentów, którzy stosowali wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ), częstość występowania IAR i nadwrażliwości była większa, jeśli w trakcie leczenia powstały u nich ADA, w porównaniu z tymi, u których ich nie wykryto. Anafilaksja wystąpiła u jednego (1) nieleczzonego wcześniej pacjenta i u 2 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni. Występowanie IAR było podobne u dzieci i młodzieży z wykrywalnymi i niewykrywalnymi ADA. W grupie dzieci i młodzieży wystąpił jeden przypadek reakcji anafilaktycznej. W badaniu klinicznym EFC14028/COMET, u 81 z 96 (84,4%) pacjentów w trakcie leczenia powstały ADA. Większość pacjentów wytworzyło miana ADA w zakresie od niskiego do średniego, a u 7 pacjentów opisano wysokie miana przeciwciał (ang. *high sustained antibody titer*, HSAT) przeciw produktowi leczniczemu Nexviadyme. Ocena reaktywności krzyżowej ADA w 49 tygodniu wykazała, że u pacjentów powstają przeciwciała wykazujące reaktywność krzyżową z alglukozydazą alfa, produkt leczniczy Nexviadyme wykryto u 3 (5,9%) pacjentów. U pacjentów z wysokim mianem ADA obserwowano zmienny wpływ na farmakokinetykę, farmakodynamikę (PK/PD) i pomiary skuteczności, jednak u większości pacjentów nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu ADA na skuteczność.

Tabela 2 – Częstość powstawania ADA w trakcie leczenia w populacjach pacjentów z LOPD i IOPD

	Nexviadyme			
	Nieleczeni wcześniej pacjenci ADA przeciw awalglukozydazie alfa ^a	Pacjenci wcześniej leczeni ^b ADA przeciw awalglukozydazie alfa		
		Dorośli 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie	Dorośli 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie	Dzieci i młodzież 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA przed rozpoczęciem leczenia	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
ADA pojawiające się w trakcie leczenia	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Przeciwciała neutralizujące				
Oba typy przeciwciał neutralizujących	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Wyłącznie aktywność enzymu hamującego	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Wyłącznie zahamowanie wychwytu enzymu	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a W tym dwóch pacjentów z grupy dzieci i młodzieży

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

^c Nie określono

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C,

02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa:
<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 04/2024.

Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi B.V., Paashevelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Holandia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/21/1579/001-004. Informacji w Polsce udziela: Sanofi Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, tel. (22) 2800000.