

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nexviadyme 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Avalglucosidase alfa.

Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche ein Entnahmenvolumen von insgesamt 10,0 ml mit einer Konzentration von 10 mg Avalglucosidase alfa* pro ml.

*Avalglucosidase alfa ist eine humane, saure α -Glucosidase, die mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt und anschließend mit zirka 7 Hexamannose-Strukturen (jede enthält zwei terminale Mannose-6-Phosphat(M6P)-Reste) an den oxidierten Sialinsäureresten auf dem Molekül konjugiert wird, was die bis-M6P-Spiegel erhöht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis blassgelbes, lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nexviadyme (Avalglucosidase alfa) ist für die langfristige Enzymersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nexviadyme sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen verfügt.

Dosierung

Zur Vermeidung oder Verringerung von allergischen Reaktionen können Patienten mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden vorbehandelt werden.

Die empfohlene Dosis für Avalglucosidase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle 2 Wochen.

Dosisanpassung für IOPD-Patienten (infantile-onset Pompe disease)

Bei IOPD-Patienten, die 20 mg/kg erhalten und keine Verbesserung oder ein unzureichendes Ansprechen bei kardiologischen, respiratorischen und/oder motorischen Funktionen zeigen, ist eine Dosissteigerung auf 40 mg/kg alle zwei Wochen zu erwägen, wenn keine Sicherheitsbedenken (z. B. schwere Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen oder Risiko einer Volumenüberladung) vorliegen.

Bei Patienten, die Avalglucosidase alfa in einer Dosis von 40 mg/kg alle zwei Wochen nicht vertragen (z. B. schwere Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen oder Risiko einer Volumenüberladung), ist eine Verringerung der Dosis auf 20 mg/kg alle zwei Wochen zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten > 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avalglucosidase alfa bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind nicht untersucht worden, weshalb bei diesen Patienten kein spezielles Dosierungsschema empfohlen werden kann.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avalglucosidase alfa bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung sind nicht untersucht worden, weshalb bei diesen Patienten kein spezielles Dosierungsschema empfohlen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder (Patienten im Alter von bis zu 6 Monaten)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avalglucosidase alfa bei Kindern im Alter von bis zu 6 Monaten sind bisher noch nicht erwiesen. Zur Anwendung bei Patienten im Alter von bis zu 6 Monaten liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nexviadyme-Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und das Arzneimittel ist als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Die Infusionsrate ist schrittweise so anzupassen, dass der Patient optimal auf die Infusion anspricht und diese verträgt.

Es wird empfohlen, mit einer initialen Infusionsrate von 1 mg/kg/Stunde zu beginnen und diese wie in Tabelle 1 beschrieben schrittweise alle 30 Minuten zu erhöhen, sofern keine Anzeichen infusionsbedingter Reaktionen auftreten. Vor jeder Erhöhung der Infusionsrate sollten zuerst die Vitalzeichen erfasst werden.

Tabelle 1: Zeitplan der Infusionsrate

Patient		Infusionsrate (mg/kg/Stunde)					Ungefähre Dauer (h)
		Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5	
LOPD		1	3	5 ^a	7 ^a	---	4 bis 5
IOPD	4-stufiger Prozess	1	3	5	7	---	7
	5-stufiger Prozess ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Bei LOPD-Patienten mit einem Körpergewicht von 1,25-5 kg kann eine maximale Infusionsrate von 4,8 mg/kg/Stunde angewendet werden.

^b Bei IOPD-Patienten mit einem Körpergewicht von 1,25-5 kg kann eine maximale Infusionsrate von 9,6 mg/kg/Stunde angewendet werden.

Im Falle von Anaphylaxie, schwerer Überempfindlichkeitsreaktion oder schweren infusionsbedingten Reaktionen muss die Verabreichung von Nexviadyme sofort beendet und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Im Falle von leichten bis mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktionen oder infusionsbedingten Reaktionen kann die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion vorübergehend beendet und/oder eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Trotz der vorübergehenden Unterbrechung der Infusion können die Symptome weiterbestehen, weshalb der behandelnde Arzt bis zum Abklingen der Symptome mindestens jedoch 30 Minuten abwarten sollte, bevor er entscheidet, ob die Infusion für den restlichen Tag beendet wird. Klingen die Symptome ab, ist bei einer Wiederaufnahme der Infusion die Rate in den ersten 30 Minuten auf maximal die Hälfte der Rate, bei der die Reaktionen auftraten, zu verringern. Im Anschluss kann die Infusionsrate 15 bis 30 Minuten lang um 50 % erhöht werden. Bleiben die Symptome aus, kann die Infusionsrate auf den Wert erhöht werden, bei dem die Reaktionen auftraten, und eine weitere schrittweise Steigerung bis zur maximalen Rate kann erwogen werden.

Heiminfusion

Bei Patienten, die ihre Infusionen über einige Monate gut vertragen und bislang keine mittelschweren oder schweren infusionsbedingten Reaktionen zeigten, kann die Infusion von Nexviadyme zu Hause erwogen werden. Die Entscheidung, dass ein Patient seine Infusion zu Hause erhält, sollte gemäß der Einschätzung und auf Empfehlung des behandelnden Arztes getroffen werden. Bei der Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause sind die zugrunde liegenden Begleiterkrankungen des Patienten und die Fähigkeit, die Anforderungen für die Infusion zu Hause einzuhalten, zu berücksichtigen. Die folgenden Kriterien sollten berücksichtigt werden:

- Beim Patienten darf keine bestehende Begleiterkrankung vorliegen, die nach Einschätzung des Arztes die Verträglichkeit der Infusion beim Patienten beeinträchtigt.
- Der Patient wird als medizinisch stabil betrachtet. Vor Einleitung der Infusion zu Hause muss eine eingehende Beurteilung abgeschlossen werden.
- Der Patient muss bereits seit einigen Monaten Nexviadyme-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes, der über Erfahrung in der Behandlung von Pompe-Patienten verfügt, in einem Krankenhaus oder im Rahmen einer angemessenen ambulanten Versorgung erhalten haben. Voraussetzung für die Infusion zu Hause ist die Dokumentation einer Reihe gut vertragener Infusionen ohne oder mit leichten infusionsbedingten Reaktionen, die durch Prämedikation zu kontrollieren waren.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Maßnahmen für die Infusion zu Hause zu befolgen.
- Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren für die Heiminfusion, einschließlich Schulungen, müssen etabliert sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft sollte während der Heiminfusion und eine bestimmte Zeit danach jederzeit verfügbar sein, je nachdem wie der Patient die Infusion vor Beginn der Heiminfusion vertragen hat.

Treten beim Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, muss die Infusion sofort unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Anschließende Infusionen müssen bis zum Abklingen derartiger Nebenwirkungen gegebenenfalls in einem Krankenhaus oder in einer angemessenen ambulanten Versorgung verabreicht werden. Dosis und Infusionsrate dürfen nur nach Absprache mit dem zuständigen Arzt geändert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine Reexposition nicht erfolgreich war (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie)

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei mit Nexviadyme behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Geeignete medizinische unterstützende Maßnahmen, einschließlich Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, insbesondere für Patienten mit Herzmuskelhypertrophie und Patienten mit signifikant eingeschränkter Atemfunktion, sollten während der Anwendung von Nexviadyme bereitstehen.

Bei schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie muss Nexviadyme sofort abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach anaphylaktischen Reaktionen oder schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sind vor einer erneuten Verabreichung von Nexviadyme Risiko und Nutzen abzuwägen. Einige Patienten erhielten weitere Infusionen, wobei die Dosis unter der empfohlenen Dosis lag und geringere Infusionsraten verwendet wurden. Bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit kann eine Desensibilisierung gegen Nexviadyme erwogen werden. Wurde die Entscheidung getroffen, das Arzneimittel erneut zu verabreichen, ist äußerste Vorsicht geboten und es müssen geeignete Maßnahmen für den Fall einer Reanimation getroffen werden. Sobald ein Patient die Infusion verträgt, kann die Dosis bis zum Erreichen der zugelassenen Dosis erhöht werden.

Beim Auftreten leichter oder mittelschwerer Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Infusionsrate reduziert oder die Infusion vorübergehend beendet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurde berichtet, dass infusionsbedingte Reaktionen jederzeit während und/oder innerhalb weniger Stunden nach der Infusion von Nexviadyme auftreten können, wobei die Wahrscheinlichkeit mit hohen Infusionsraten anstieg (siehe Abschnitt 4.8).

Für Patienten mit einer akuten Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Nexviadyme-Infusion scheint ein größeres Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu bestehen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Pompe liegt möglicherweise eine Beeinträchtigung der Herz- und Atemwegsfunktion vor, was sie anfälliger gegenüber schweren Komplikationen aufgrund von infusionsbedingten Reaktionen machen kann. Die Gabe von Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden kann infusionsbedingte Reaktionen vermeiden oder verringern. Dennoch können bei vorbehandelten Patienten infusionsbedingte Reaktionen auftreten.

Kommt es zu schweren infusionsbedingten Reaktionen, ist die sofortige Beendigung der Gabe von Nexviadyme zu erwägen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Nach dem Auftreten schwerer infusionsbedingter Reaktionen sind vor einer erneuten Verabreichung von Nexviadyme Risiko und Nutzen abzuwägen. Einige Patienten erhielten weitere Infusionen, wobei die Dosis unter der empfohlenen Dosis lag und geringere Infusionsraten verwendet wurden. Sobald ein Patient die Infusion verträgt, kann die Dosis bis zum Erreichen der verschriebenen Dosis erhöht

werden. Treten unabhängig von einer Vorbehandlung leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen auf, kann eine Senkung der Infusionsrate oder eine vorübergehende Beendigung der Infusion zum Abklingen der Symptome beitragen (siehe Abschnitt 4.8).

Immunogenität

Sowohl bei zuvor nicht behandelten (95 %) als auch bei zuvor mit einer Enzyersatztherapie behandelten Patienten (49 %) wurden auf die Behandlung zurückzuführende Antikörper gegen das Arzneimittel (*anti-drug antibodies*, ADA) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von der Entstehung von ADA auftreten. Die Mehrheit der infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen waren leicht oder mittelschwer und mittels klinischer Standardbehandlungen behandelbar. In klinischen Studien beeinträchtigte die Entstehung von ADA nicht die klinische Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.8).

Sprechen Patienten nicht auf die Therapie an, ist ein Test auf ADA zu erwägen. Bei unerwünschten Ereignissen können immunologische Untersuchungen, einschließlich auf ADA der Klassen IgG und IgE, bei Patienten erwogen werden, bei denen ein Risiko für allergische Reaktionen besteht oder die zuvor eine anaphylaktische Reaktion auf Alglucosidase alfa gezeigt haben.

Kontaktieren Sie den örtlichen Vertreter von Sanofi Genzyme oder den für die EU zuständigen Medizinischen Dienst für Informationen zum Sanofi Genzyme Service zur Immunüberwachung.

Risiko eines akuten kardiopulmonalen Versagens

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Nexviadyme bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko einer Volumenerüberladung haben, oder bei Patienten mit bestehender akuter Atemwegserkrankung oder eingeschränkter Herz- und/oder Atemwegsfunktion, bei denen eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr angezeigt ist. Bei diesen Patienten besteht während der Infusion das Risiko für eine schwerwiegende Exazerbation ihres kardialen oder respiratorischen Zustands. Geeignete Maßnahmen zur medizinischen Unterstützung und Überwachung sollten während der Nexviadyme-Infusion bereitstehen, und einige Patienten müssen möglicherweise ihren individuellen Bedürfnissen entsprechend über einen längeren Zeitraum hinweg überwacht werden.

Herzrhythmusstörung und plötzlicher Tod während der für das Legen eines zentralen Venenkatheters angewendeten Allgemeinanästhesie

Bei IOPD-Patienten mit Herzhypertrophie ist Vorsicht bei der Verabreichung von Allgemeinanästhetika zum Legen eines zentralen Venenkatheters oder für andere chirurgische Eingriffe geboten.

Die Anwendung von Allgemeinanästhetika bei IOPD-Patienten mit Herzhypertrophie kann Herzrhythmusstörungen, einschließlich Kammerflimmern, ventrikulärer Tachykardie und Bradykardie, verursachen, die zu Herzstillstand oder Tod führen oder eine kardiale Reanimation oder Defibrillation erfordern können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Avalglucosidase alfa ein rekombinantes, humanes Protein ist, sind durch das Cytochrom-P450-System vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nexviadyne bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Mäusen beobachtete indirekte Wirkungen auf den Fetus schienen mit einer anaphylaktischen Reaktion auf Avalglucosidase alfa zusammenzuhängen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Schlussfolgerungen darüber, ob die Anwendung von Nexviadyne während der Schwangerschaft sicher ist oder nicht, können nicht gezogen werden. Nexviadyne darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für den Fetus, überwiegt.

Stillzeit

Bisher liegen keine Daten über das Vorhandensein von Nexviadyne in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen von Nexviadyne auf die Milchproduktion oder den gestillten Säugling vor. Schlussfolgerungen darüber, ob die Anwendung von Nexviadyne während der Stillzeit sicher ist oder nicht, können nicht gezogen werden. Nexviadyne darf während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für das gestillte Kind, überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Nexviadyne auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an Mäusen haben keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nexviadyne kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Da als infusionsbedingte Reaktionen Schwindelgefühl, Hypotonie und Somnolenz berichtet wurden, können am Tag der Infusion die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei mit Nexviadyne behandelten Patienten waren Schüttelfrost bei 1,4 % der Patienten, und bei jeweils 0,7 % traten Kopfschmerzen, Dyspnoe, Atemnot, Übelkeit, Hautverfärbung, Beschwerden im Brustbereich, Fieber, erhöhter Blutdruck, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Herzfrequenz und verringerte Sauerstoffsättigung auf. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 43,5 % der Patienten berichtet, Anaphylaxie bei 1,4 % und infusionsbedingte Reaktionen bei 26,1 % der Patienten. Von den Patienten, die Nexviadyne in klinischen Studien erhielten, beendeten insgesamt 2,9 % dauerhaft die Behandlung. Jeweils 0,7 % der Patienten beendeten die Behandlung aufgrund der folgenden, wahrscheinlich auf Nexviadyne zurückzuführenden Ereignisse: Atemnot, Beschwerden im Brustbereich, Schwindelgefühl, Husten, Übelkeit, Hitzewallungen, okuläre Hyperämie und Erythem.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (> 5 %) waren Pruritus (9,4 %), Ausschlag (8 %), Kopfschmerzen (7,2 %), Urtikaria (6,5 %), Fatigue (6,5 %), Übelkeit (5,8 %) und Schüttelfrost (5,1 %).

Die aus 4 klinischen Studien (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO und LTS13769/NEO-EXT) gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste insgesamt 138 mit Nexviadyne behandelte Patienten (118 erwachsene und 20 pädiatrische Patienten). Die bei mit Nexviadyne behandelten Patienten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der gepoolten Analyse der klinischen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (bei mindestens 3 Patienten berichtet), nach Systemorganklasse, aufgeführt nach Häufigkeitskategorien: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Aufgrund der kleinen Patientenpopulation wird eine bei 2 Patienten berichtete Nebenwirkung als häufig eingestuft. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit Nexviadyne behandelten Patienten in einer gepoolten Analyse klinischer Studien (n = 138)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig Häufig	Überempfindlichkeit Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor Parästhesie Somnolenz
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Okuläre Hyperämie Bindehauthyperämie Augenjucken Tränensekretion verstärkt
Herzerkrankungen	Gelegentlich Gelegentlich	Tachykardie Ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Hypertonie Hitzewallungen Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Husten Dyspnoe Tachypnoe Laryngeales Ödem Atemnot Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Übelkeit Diarrhö Erbrechen Geschwollene Lippen Geschwollene Zunge Abdominalschmerz Hypoästhesie oral Parästhesie oral Dysphagie Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Pruritus Ausschlag Urtikaria Erythem Palmarerythem Angioödem Hyperhidrose Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig Häufig Gelegentlich	Muskelspasmen Myalgie Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Fatigue Schüttelfrost Beschwerden im Brustbereich Schmerzen Grippeähnliche Erkrankung Schmerzen an der Infusionsstelle Gesichtsschmerzen Hyperthermie Extravasat an der Infusionsstelle Gelenkschmerzen an der Infusionsstelle Ausschlag an der Infusionsstelle Reaktion an der Infusionsstelle Urtikaria an der Infusionsstelle Lokalisiertes Ödem Periphere Schwellung Fieber Asthenie
Untersuchungen	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Blutdruck erhöht Sauerstoffsättigung erniedrigt Körpertemperatur erhöht Herzfrequenz erhöht Atemgeräusch anomal Komplementfaktor erhöht Immunkomplex-Konzentration erhöht

Tabelle 2 beinhaltet behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, bei denen aufgrund der Alglucosidase-alfa-Fachinformation ein biologisch plausibler Zusammenhang mit Avalglucosidase alfa möglich erscheint.

In der Vergleichsstudie EFC14028/COMET wurden 100 LOPD-Patienten zwischen 16 und 78 Jahren, die bislang keine Enzymersatztherapie erhalten hatten, entweder mit 20 mg/kg Nexviadyne (n = 51) oder 20 mg/kg Alglucosidase alfa (n = 49) behandelt. Bei 2 % der mit Nexviadyne und bei 6,1 % der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Von den Patienten, die in der Studie Alglucosidase alfa erhielten, brachen insgesamt 8,2 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft die Behandlung ab, während in der Nexviadyne-Gruppe kein Patient die Behandlung dauerhaft abbrach. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %) waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Urtikaria und Fatigue.

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie)

In einer gepoolten Sicherheitsanalyse zeigten 60/138 (43,5 %) Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei 6/138 (4,3 %) Patienten über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten und 2/138 (1,4 %) Patienten über Anaphylaxie. Einige der Überempfindlichkeitsreaktionen waren durch IgE vermittelte Reaktionen. Symptome einer Anaphylaxie waren Atemnot, Engegefühl in der Brust, generalisierte Hitzewallungen, Husten,

Schwindelgefühl, Übelkeit, Rötung der Handflächen, Schwellung der Unterlippe, verminderte Atemgeräusche, Rötung der Füße, geschwollene Zunge, juckende Handflächen und Füße und Abfall der Sauerstoffsättigung. Symptome einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion waren respiratorische Insuffizienz, Atemnot und Ausschlag.

Infusionsbedingte Reaktionen

In einer gepoolten Sicherheitsanalyse wurden infusionsbedingte Reaktionen bei ungefähr 42/138 (30,4 %) Patienten, die in klinischen Studien mit Avalglucosidase alfa behandelt wurden, berichtet. Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 3/138 (2,2 %) der Patienten berichtet, darunter Symptome wie Beschwerden im Brustbereich, Übelkeit und erhöhter Blutdruck. Bei mehr als 1 Patienten berichtete infusionsbedingte Reaktionen waren Schüttelfrost, Husten, Diarrhö, Erythem, Fatigue, Kopfschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Übelkeit, okuläre Hyperämie, Schmerz in einer Extremität, Pruritus, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Tachykardie, Urtikaria, Erbrechen, Beschwerden im Brustbereich, Schwindelgefühl, Hyperhidrose, geschwollene Lippen, verringerte Sauerstoffsättigung, Schmerz, Palmarerythem, geschwollene Zunge und Tremor. Die Mehrheit der infusionsbedingten Reaktionen war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

In der Vergleichsstudie EFC14028/COMET berichteten in der Avalglucosidase-alfa-Gruppe weniger LOPD-Patienten über mindestens 1 infusionsbedingte Reaktion (13/51 [25,5 %]) als in der Alglucosidase-alfa-Gruppe (16/49 [32,7 %]). Bei Patienten in der Avalglucosidase-alfa-Gruppe wurden keine schweren infusionsbedingten Reaktionen berichtet, während 2 Patienten in der Alglucosidase-alfa-Gruppe darüber berichteten (Schwindelgefühl, Sehverschlechterung, Hypotonie, Dyspnoe, kalter Schweiß und Schüttelfrost). Die häufigsten berichteten, während der Infusionstherapie auftretenden Nebenwirkungen (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Events*) (> 2 Patienten) in der Avalglucosidase-alfa-Gruppe waren Pruritus (7,8 %) und Urtikaria (5,9 %), während es in der Alglucosidase-alfa-Gruppe Übelkeit (8,2 %), Pruritus (8,2 %) und Hitzewallungen (6,1 %) waren. Bei 7 (13,7 %) Patienten in der Avalglucosidase-alfa-Gruppe war die Mehrheit der berichteten infusionsbedingten Reaktionen von leichter Ausprägung, während es in der Alglucosidase-alfa-Gruppe 10 (20,4 %) waren.

Immunogenität

Die Inzidenz der ADA-Reaktion auf Avalglucosidase alfa bei mit Nexviadyne behandelten Patienten mit Morbus Pompe wird in Tabelle 3 gezeigt. Der mediane Zeitraum bis zur Serokonversion betrug 8,3 Wochen.

Bei nicht mit einer Enzymersatztherapie (ERT) vorbehandelten, erwachsenen Patienten wurden infusionsbedingte Nebenwirkungen sowohl bei Patienten beobachtet, die Antikörper gegen das verabreichte Enzym entwickelten, als auch bei denen, die keine entwickelten. Bei höheren IgG-Antikörpertitern wurde eine Zunahme infusionsbedingter Reaktionen und Überempfindlichkeit beobachtet. Bei nicht mit einer ERT vorbehandelten Patienten wurde eine tendenzielle Zunahme infusionsbedingter Reaktionen mit steigenden Antikörpertitern beobachtet, wobei die höchste Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen (61,5 %) im hohen Antikörper-Spitzenwertbereich ≥ 12.800 lag, während die Inzidenz bei Patienten mit mittleren Antikörpertitern von 1.600-6.400 bei 17,2 %, bei Patienten mit niedrigen Antikörpertitern von 100-800 bei 7,1 % und bei Antikörper-negativen Patienten bei 33,3 % lag. Bei erwachsenen Patienten, die bereits vorher eine ERT erhalten hatten, war das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeit bei Patienten, die Antikörper gegen das verabreichte Enzym entwickelten, häufiger als bei Patienten, die keine entwickelten. Bei einem nicht mit einer ERT vorbehandelten Patienten sowie einem bereits mit ERT behandelten Patienten trat Anaphylaxie auf. Infusionsbedingte Reaktionen traten bei pädiatrischen Patienten mit positivem Antikörperstatus gegen Avalglucosidase alfa ähnlich häufig auf wie bei solchen mit negativem Antikörperstatus. Keiner der pädiatrischen Patienten entwickelte anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

In der klinischen Studie EFC14028/COMET wurde bei 2 Patienten über hohe anhaltende Antikörpertiter (*High Sustained Antibody Titers*, HSAT) gegenüber Nexviadyne berichtet. Dies ging aber nicht mit einem Wirksamkeitsverlust einher. Studien zu kreuzreagierenden Antikörpern zeigten, dass die Mehrheit der Patienten Antikörper, die mit Alglucosidase alfa kreuzreagieren, entwickelte. In

Woche 49 wurden bei 3 (5,9 %) Patienten gegen Nexviadyme gerichtete Antikörper festgestellt. Antikörper gegen Avalglucosidase alfa beeinträchtigten nicht die Wirksamkeit, während sie hauptsächlich bei Patienten mit hohen Titern die PK (Pharmakokinetik) und PD (Pharmakodynamik) eingeschränkt beeinflussten (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3: Inzidenz des Auftretens von Antikörpern (Ak) gegen Avalglucosidase alfa bzw. Alglucosidase alfa bei LOPD- und IOPD-Patienten

	Nexviadyme				Alglucosidase alfa	
	Nicht mit ERT* vorbehandelte Patienten ^a	Bereits zuvor mit ERT behandelte Patienten ^b			Während Primäranalysezeitraum	
	Avalglucosidase alfa ADA	Avalglucosidase alfa ADA			Alglucosidase alfa ADA	
	Erwachsene 20 mg/kg alle zwei Wochen	Erwachsene 20 mg/kg alle zwei Wochen	Kinder und Jugendliche 20 mg/kg alle zwei Wochen	Kinder und Jugendliche 40 mg/kg alle zwei Wochen	Erwachsene 20 mg/kg alle zwei Wochen	Kinder und Jugendliche 20 mg/kg alle zwei Wochen bis 40 mg/kg jede Woche
	(n = 61) n (%)	(n = 55) n (%)	(n = 6) n (%)	(n = 10) n (%)	(n = 48) n (%)	(n = 6) n (%)
Antikörper zu Therapiebeginn	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)	1 (10)	2 (4,2)	3 (50)
Während der Behandlung aufgetretene Antikörper	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,7)	5 (50)	46 (95,8)	3 (50)
Neutralisierende Antikörper (nAk)						
Beide nAk-Typen	13 (21,1)	2 (3,6)	0	0	n.b. ^c	n.b. ^c
Ausschließlich enzymaktivitäts-hemmende Ak	4 (6,6)	8 (14,5)	0	0	4 (8,3)	2 (33,3)
Ausschließlich enzymaufnahme-hemmende Ak	10 (16,4)	8 (14,5)	0	0	19 (39,6)	0

^a Einschließlich eines pädiatrischen Patienten

^b Bereits behandelte Patienten waren vor oder während der klinischen Studie mit Alglucosidase alfa behandelt worden, wobei die Spanne bei erwachsenen Patienten 0,9-9,9 Jahre und bei pädiatrischen Patienten 0,5-11,7 Jahre betrug.

^c Nicht bestimmt

*ERT = Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (19 Kinder und Jugendliche mit IOPD zwischen 1-12 Jahren [mittleres Alter: 6,8] und ein 16 Jahre alter pädiatrischer Patient mit LOPD) waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine extrem hohe Infusionsrate von Nexviadyme kann Hitzewallungen auslösen. In einer klinischen Studie erhielten pädiatrische Patienten Dosen von bis zu 40 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen. Die hohen Dosen führten zu keinen speziellen Anzeichen und Symptomen. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: <noch nicht zugewiesen>, ATC-Code: <noch nicht zugewiesen>

Wirkmechanismus

Avalglucosidase alfa ist eine rekombinante, humane, saure α -Glucosidase (rhGAA), die eine exogene GAA-Quelle darstellt. Avalglucosidase alfa ist eine modifizierte Form von Alglucosidase alfa, bei der ungefähr 7 Hexamannose-Strukturen, die jeweils 2 terminale Mannose-6-Phosphat(bis-M6P)-Reste enthalten, an den oxidierten Sialinsäureresten der Alglucosidase alfa konjugiert werden. Avalglucosidase alfa besitzt 15-mal so viele Mannose-6-Phosphat(M6P)-Reste wie Alglucosidase alfa. Mit seinen Kohlenhydratgruppen bindet das GAA-Molekül nachweislich an den M6P-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, dringt dann in die Zelle ein und wird in die Lysosomen transportiert, wo seine enzymatische Aktivität, der Abbau von Glykogen, durch proteolytische Spaltung erhöht wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien mit Patienten mit LOPD

Studie 1 (EFC14028/COMET) war eine multinationale, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nexviadyme und Alglucosidase alfa bei 100 nicht mit ERT vorbehandelten LOPD-Patienten, die zu Behandlungsbeginn zwischen 16 und 78 Jahre alt waren, verglichen wurden. Die Patienten wurden auf Grundlage der forcierten Vitalkapazität (*forced vital capacity*, FVC) zu Studienbeginn, Geschlecht, Alter und Nationalität im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten 12 Monate (49 Wochen) lang entweder 20 mg/kg Nexviadyme oder Alglucosidase alfa einmal alle zwei Wochen. Die Studie enthielt eine unverblindete Langzeit-Nachbeobachtungsphase von bis zu 5 Jahren für alle Patienten. Dabei wurden die Patienten aus dem Alglucosidase-alfa-Behandlungsarm auf die Behandlung mit Nexviadyme umgestellt.

Der primäre Endpunkt von Studie 1 war die Veränderung der FVC in % des vorhergesagten Normwerts in sitzender Position von Studienbeginn bis Monat 12 (Woche 49). In Woche 49 betrug die Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE; Standardfehler) der FVC in % des vorhergesagten Normwerts bei Patienten unter Nexviadyme 2,89 % (0,88) und unter Alglucosidase alfa 0,46 % (0,93). Der klinisch signifikante Unterschied des Kleinstquadratmittelwerts der FVC in % des vorhergesagten Normwerts von 2,43 % (95 %-KI: -0,13; 4,99) zwischen Nexviadyme und Alglucosidase alfa lag über der vorher festgelegten Nichtunterlegenheitsspanne von -1,1 und damit wurde statistisch die Nichtunterlegenheit erreicht ($p = 0,0074$). Die Studie zeigte keine statistisch signifikante

Überlegenheit ($p = 0,0626$), und die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte ohne Anpassung auf Multiplizität.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts sind in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts von Studienbeginn bis Woche 49 bei der FVC in sitzender Position in % des vorhergesagten Normwerts

		Nexviadyme (n = 51)	Alglucosidase alfa (n = 49)
Forcierte Vitalkapazität in % des vorhergesagten Normwerts in sitzender Position			
Ausgangswert vor Studienbeginn	Mittelwert (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Woche 13	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) gegenüber Studienbeginn	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Woche 25	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) gegenüber Studienbeginn	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Woche 37	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) gegenüber Studienbeginn	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Woche 49 Geschätzte Veränderung von Studienbeginn bis Woche 49 (MMRM)	Mittelwert (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) gegenüber Studienbeginn	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Geschätzter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Veränderung von Studienbeginn bis Woche 49 (MMRM)	Kleinstquadratmittelwert (95 %-KI) p-Wert ^b p-Wert ^c	2,43 ^a (-0,13; 4,99)	
		0,0074	
		0,0626	

MMRM: gemischte Modelle für Messwiederholungen.

^a Auf Basis des MMRM-Modells berücksichtigt das Modell den Ausgangswert der FVC in % des vorhergesagten Normwerts (fortlaufend) zu Studienbeginn, das Geschlecht, das Alter (in Jahren bei Studienbeginn), die Behandlungsgruppe, den Untersuchungszeitpunkt sowie die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt als fixe Effekte.

^b Nichtunterlegenheitsspanne betrug -1,1 %

^c Überlegenheit nicht erreicht

Der wichtige sekundäre Endpunkt der Studie 1 war die Veränderung der innerhalb von 6 Minuten insgesamt zurückgelegten Gehstrecke (6-Minuten-Gehtest, *6 minute walking test*, 6MWT) in den 12 Monaten (Woche 49) nach Studienbeginn. In Woche 49 betrug die Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts seit Studienbeginn (SE) beim 6MWT bei Patienten unter Nexviadyme 32,21 m (9,93) und unter Alglucosidase alfa 2,19 m (10,40). Der Unterschied des Kleinstquadratmittelwerts von 30,01 m (95 %-KI: 1,33; 58,69) zeigte eine zahlenmäßige Verbesserung unter Nexviadyme im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Die Ergebnisse des 6MWT sind in Tabelle 5

zu finden. Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren der maximale inspiratorische Druck (*maximum inspiratory pressure*, MIP), maximale expiratorische Druck (*maximum expiratory pressure*, MEP), Summenwert der Hand-Dynamometrie (*hand-held dynamometry*, HHD), Gesamtscore des Quick-Motor-Function-Test (QMFT) und SF-12 (gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität, sowohl körperliche als auch mentale Komponenten-Scores). Die Ergebnisse dieser Endpunkte sind in Tabelle 5 zu finden.

Bei nicht mit ERT vorbehandelten LOPD-Patienten zwischen 16 und 78 Jahren betrug die mittlere prozentuale (SD) Veränderung von Hexose-Tetrasacchariden im Urin in Woche 49 nach Studienbeginn bei Patienten, die alle zwei Wochen mit 20 mg/kg Nexviadyme behandelt wurden, -53,90 % (24,03) und bei Patienten, die alle zwei Wochen mit 20 mg/kg Alglucosidase alfa behandelt wurden, -10,8 % (32,33).

Tabelle 5: Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts der zusätzlichen sekundären Endpunkte von Studienbeginn bis Woche 49

Endpunkt	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) unter Nexviadyme	Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts (SE) unter Alglucosidase alfa	Differenz Kleinstquadratmittelwert (95 %-KI)
Strecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) (in Metern) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Maximaler inspiratorischer Druck (MIP) (in % des vorhergesagten Normwerts) ^c	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63; 10,44)
Maximaler expiratorischer Druck (in % des vorhergesagten Normwerts) ^c	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70; 10,73)
Summenwerte der Hand-Dynamometrie (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Gesamtscore des Quick-Motor-Function-Test (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität (SF-12)	PCS ^d -Score: 2,37 (0,99) MCS ^e -Score: 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 Das MMRM-Modell für den 6MWT berücksichtigt die Ausgangswerte des vorhergesagten FVC-Werts in % und des 6MWT (zu Fuß zurückgelegte Strecke in Metern), das Alter (in Jahren zu Studienbeginn), das Geschlecht, die Behandlungsgruppe, den Untersuchungszeitpunkt und den zeitabhängigen Behandlungseffekt (*treatment-by-visit interaction*) als fixe Effekte.

^b Veränderungen des Kleinstquadratmittelwerts (SE) von Studienbeginn bis Wochen 13, 25 und 37 betragen 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) bzw. 28,43 (9,06) in der Avalglucosidase-alfa-Gruppe und 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) bzw. 15,49 (9,48) in der Alglucosidase-alfa-Gruppe.

^c Post-hoc-Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von 4 Patienten (2 in jedem Behandlungsarm) mit supraphysiologischen MIP- und MEP-Werten zu Studienbeginn.

^d Zusammenfassung der körperlichen Komponenten.

^e Zusammenfassung der mentalen Komponenten.

In der Studie EFC14028/COMET waren Wirksamkeitsdaten von 24 Patienten in Woche 97, von 17 Patienten in Woche 121 und von 11 Patienten in Woche 145 verfügbar. Zusätzlich setzten 9 Patienten, die in die Alglucosidase-alfa-Gruppe randomisiert wurden und bei denen nach Woche 49 die Behandlung auf Avalglucosidase alfa umgestellt wurde, die Behandlung bis zu 2 Jahre fort. Die Werte der FVC (in % des vorhergesagten Normwertes) blieben während der bis zu 97-wöchigen Gabe von Avalglucosidase alfa bei 24 Patienten, die diesen Zeitpunkt erreichten, oberhalb des Ausgangswerts. Wirksamkeitsdaten der Studie EFC14028/COMET von Patienten, die in Woche 49 von Alglucosidase alfa zu Avalglucosidase alfa wechselten, zeigten in Woche 97 zahlenmäßige Verbesserungen der FVC (in % des vorhergesagten Normwertes) und des 6MWT. In derselben Studie blieb die beobachtete mittlere Strecke im 6MWT während der bis zu 145-wöchigen Gabe von Avalglucosidase alfa bei 10 Patienten, die diesen Zeitpunkt erreichten, oberhalb des Ausgangswerts.

In einer unverblindeten, nicht kontrollierten Studie mit LOPD-Patienten zeigte sich während der Langzeitbehandlung mit 20 mg/kg Avalglucosidase alfa alle zwei Wochen bis zu 6 Jahre eine anhaltende Wirkung auf die FVC in % des vorhergesagten Normwertes und den 6MWT.

Klinische Studie mit Patienten mit IOPD

Studie 2 (ACT14132/mini-COMET) war eine mehrstufige, unverblindete, multizentrische, multinationale Phase-2-Studie mit Dosis-Kohorten, die wiederholt Nexviadyme in unterschiedlich hoher Stärke erhielten und pädiatrische IOPD-Patienten (1-12 Jahre) einschlossen, die während der Behandlung mit Alglucosidase alfa ein entweder klinisch abnehmendes oder suboptimales klinisches Ansprechen zeigten. In die Studie wurden insgesamt 22 Patienten aufgenommen. Kohorte 1 umfasste 6 Patienten, die ein klinisch abnehmendes Ansprechen zeigten und 25 Wochen lang 20 mg/kg alle zwei Wochen erhielten, Kohorte 2 umfasste 5 Patienten, die ein klinisch abnehmendes Ansprechen zeigten und 25 Wochen lang 40 mg/kg alle zwei Wochen erhielten, und Kohorte 3 umfasste 11 Patienten, die ein suboptimales Ansprechen zeigten und entweder 25 Wochen lang 40 mg/kg Nexviadyme alle zwei Wochen (5 Patienten) oder 25 Wochen lang Alglucosidase alfa in ihrer stabilen Dosis vor Studienbeginn (zwischen 20 mg/kg alle zwei Wochen und 40 mg/kg jede Woche) (6 Patienten) erhielten.

Primäres Studienziel in Studie 2 war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Anwendung von Nexviadyme. Sekundäres Studienziel war die Bestimmung der Wirksamkeit von Nexviadyme. Die Daten zeigten bei Patienten, deren Erkrankungsverlauf unter Alglucosidase alfa klinisch fortschritt oder unzureichend kontrolliert werden konnte, eine Stabilisierung oder Verbesserung der Wirksamkeitsergebnisse bei den motorischen Funktionstests Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88), Quick Motor Function Test (QMFT), beim Pompe-Fragebogen zum Behinderungsumfang bei Kindern (Pompe-PEDI), beim Z-Score der linksventrikulären Masse (LVM) und bei der Messung der Augenlidposition. Der Behandlungserfolg war unter 40 mg/kg alle zwei Wochen stärker ausgeprägt als unter 20 mg/kg alle zwei Wochen. Zwei der sechs mit 20 mg/kg Nexviadyme alle zwei Wochen behandelten Patienten (Kohorte 1) zeigten eine weitere klinische Verschlechterung, woraufhin die Dosis von 20 auf 40 mg/kg alle zwei Wochen in Woche 55 bzw. Woche 61 erhöht wurde. Alle Patienten, die 40 mg/kg alle zwei Wochen erhielten, behielten diese Dosis im weiteren Studienverlauf ohne weitere klinische Verschlechterung bei.

Bei pädiatrischen IOPD-Patienten (< 18 Jahre), die alle zwei Wochen mit 40 mg/kg Nexviadyme behandelt wurden und während der Behandlung mit Alglucosidase alfa entweder eine klinische Verschlechterung (Kohorte 2) oder suboptimales klinisches Ansprechen (Kohorte 3) aufgewiesen hatten, betrug die mittlere prozentuale (SD) Veränderung der Hexose-Tetrasaccharide im Urin nach 6 Monaten -40,97 % (16,72) bzw. -37,48 % (17,16) gegenüber Studienbeginn. Bei Patienten mit vorheriger Verschlechterung, die alle zwei Wochen mit 20 mg/kg Nexviadyme behandelt wurden, betrug die mittlere prozentuale Veränderung (SD) 0,34 % (42,09).

Die langfristigen Wirkungen der Behandlung mit Nexviadyme wurden bei 10 Patienten in Woche 49, bei 8 Patienten in Woche 73 und bei 3 Patienten in Woche 97 bewertet. Bei IOPD-Patienten mit klinischem Fortschreiten der Erkrankung unter Alglucosidase alfa konnte die Wirksamkeit bis zu zwei

Jahre aufrechterhalten und eine weitere Verschlechterung spezieller Parameter, wie motorische Funktion, kardiale linksventrikuläre Masse und Messungen der Augenlidposition, vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Neunzehn pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren mit IOPD, die zuvor mit Alglucosidase alfa behandelt worden waren, wurden mit Nexviadyme (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8) behandelt sowie zwei pädiatrische Patienten im Alter von 9 und 16 Jahren mit LOPD.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nexviadyme eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Morbus Pompe gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Pompe Registry

Ärzte oder medizinisches Fachpersonal werden gebeten, Patienten mit der Diagnose Morbus Pompe unter www.registrynxt.com zu registrieren. Die Patientendaten werden anonym in diesem Verzeichnis gespeichert. Ziel des „Pompe Registry“ ist es, ein besseres Verständnis von Morbus Pompe zu gewinnen sowie Patienten zu überwachen und deren Reaktion auf eine Enzyersatztherapie langfristig zu beobachten, mit letztendlichem Ziel, den Krankheitsverlauf für diese Patienten zu verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Patienten mit Morbus Pompe, späte Verlaufsform (*late-onset Pompe disease*, LOPD)

Die Pharmakokinetik (PK) von Avalglucosidase alfa wurde in einer Populationsanalyse mit 75 LOPD-Patienten im Alter von 16 bis 78 Jahren untersucht, die alle zwei Wochen 5 bis 20 mg/kg Avalglucosidase alfa erhielten.

Patienten mit Morbus Pompe, infantile Verlaufsform (*infantile-onset Pompe disease*, IOPD)

Die Pharmakokinetik von Avalglucosidase alfa wurde bei 16 Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren untersucht, die alle zwei Wochen mit Avalglucosidase alfa behandelt wurden, wobei 6 Patienten 20 mg/kg und 10 Patienten 40 mg/kg erhielten. Alle Patienten waren bereits mit einer ERT vorbehandelt.

Resorption

Bei LOPD-Patienten betragen die mittlere C_{max} und mittlere AUC_{2w} bei einer 4-stündigen i. v. Infusion von 20 mg/kg alle zwei Wochen 273 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) bzw. 1.220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %).

Bei IOPD-Patienten lag die mittlere C_{max} bei einer 4-stündigen i. v. Infusion von 20 mg/kg alle zwei Wochen sowie einer 7-stündigen i. v. Infusion von 40 mg/kg alle zwei Wochen bei der 20 mg/kg-Dosis zwischen 175 und 189 $\mu\text{g/ml}$ bzw. bei der 40 mg/kg-Dosis zwischen 205 und 403 $\mu\text{g/ml}$. Die mittlere AUC_{2w} reichte bei der 20 mg/kg-Dosis von 805 bis 923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. bei der 40 mg/kg-Dosis von 1.720 bis 2.630 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verteilung

Das typische Populations-PK-Modell sagte bei LOPD-Patienten für Avalglucosidase alfa im zentralen Kompartiment ein Verteilungsvolumen von 3,4 l voraus.

Bei mit 20 mg/kg und 40 mg/kg Avalglucosidase alfa alle zwei Wochen behandelten IOPD-Patienten lag das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State zwischen 3,5 und 5,4 l.

Elimination

Das typische Populations-PK-Modell sagte bei LOPD-Patienten eine lineare Clearance von 0,87 l/h voraus. Nach 20 mg/kg alle zwei Wochen betrug die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit 1,55 Stunden.

Bei mit 20 mg/kg und 40 mg/kg Avalglucosidase alfa alle zwei Wochen behandelten IOPD-Patienten lag die mittlere Plasma-Clearance zwischen 0,53 und 0,70 l/h und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit zwischen 0,60 und 1,19 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Avalglucosidase alfa stieg dosisproportional zwischen 5 und 20 mg/kg bei LOPD-Patienten und zwischen 20 und 40 mg/kg bei IOPD-Patienten an. Bei einer Dosisgabe alle zwei Wochen wurde keine Akkumulation beobachtet.

Immunogenität

In Studie 1 (EFC14028/COMET) entwickelten 96,1 % (49 von 51 Patienten), die Nexviadyme erhielten, Antikörper gegen Avalglucosidase alfa. Ein eindeutiger Einfluss der Antikörper auf die PK konnte nicht beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Populationsanalysen von LOPD-Patienten zeigten, dass Körpergewicht, Alter und Geschlecht keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Avalglucosidase alfa haben.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Avalglucosidase alfa wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Es wurde keine formelle Studie zur Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Avalglucosidase alfa durchgeführt. Auf Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Daten von 75 LOPD-Patienten, die 20 mg/kg erhielten, darunter 6 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate: 60 bis 89 ml/min; Ausgangswert), wurde keine relevante Wirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Avalglucosidase-alfa-Exposition beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, die Endpunkte zur Sicherheitspharmakologie beinhalteten, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Avalglucosidase alfa führte in einer kombinierten Studie zur Fertilität an männlichen und weiblichen Mäusen in Dosen von bis zu 50 mg/kg i. v. alle zwei Tage (9,4-mal die AUC beim Menschen im Steady State bei empfohlener Dosis von 20 mg/kg alle 2 Wochen bei Patienten mit LOPD) zu keinen schädlichen Wirkungen (siehe Abschnitt 4.6).

In einer embryofetalen Toxizitätsstudie an Mäusen verursachte die Anwendung von Avalglucosidase alfa in der höchsten Dosis von 50 mg/kg/Tag (17-mal die AUC beim Menschen im Steady State bei empfohlener Dosis von 20 mg/kg alle 2 Wochen bei Patienten mit LOPD) einen Anstieg der Postimplantationsverluste und der mittleren Anzahl später Resorptionen. Keine Wirkungen waren erkennbar bei 20 mg/kg/Tag (4,8-mal die AUC beim Menschen im Steady State bei empfohlener Dosis von 20 mg/kg alle 2 Wochen bei Patienten mit LOPD). Avalglucosidase alfa ist bei Mäusen nicht plazentagängig, was darauf hindeutet, dass die unter 50 mg/kg/Tag aufgetretenen embryofetalen

Wirkungen auf maternale Toxizität aufgrund der immunologischen Reaktionen zurückzuführen waren. Es wurden weder Missbildungen noch Entwicklungsvariationen beobachtet.

In einer Studie zur embryofetalen Toxizität an Kaninchen traten bei der i. v.-Anwendung von Avalglucosidase alfa in Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag (91-mal die AUC beim Menschen im Steady State bei empfohlener Dosis von 20 mg/kg alle 2 Wochen bei Patienten mit LOPD) keine schädlichen Wirkungen auf.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität an Mäusen traten bei der Anwendung von Avalglucosidase alfa alle zwei Tage keine schädlichen Wirkungen auf. Der NOAEL hinsichtlich der Reproduktion bei den Muttertieren und der Lebensfähigkeit und des Wachstums der Nachkommen betrug 50 mg/kg alle zwei Tage (i. v.).

Nach der i. v.-Verabreichung über 9 Wochen in Dosen von bis zu 100 mg/kg alle zwei Wochen (ungefähr 2- bis 5-mal die AUC beim Menschen im Steady State bei empfohlener Dosis von 40 mg/kg alle 2 Wochen bei Patienten mit IOPD) wurde Avalglucosidase alfa von juvenilen Mäusen im Allgemeinen gut vertragen. Die höchste bei juvenilen Tieren getestete Dosis reicht jedoch nicht aus, um für IOPD-Patienten bei 40 mg/kg auf Grundlage der Expositionsspanne ein potenzielles Risiko auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Glycin
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 4 Jahre

Rekonstituiertes Arzneimittel

Nach der Rekonstitution wurde die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden.

Falls dieses nicht sofort verdünnt wird, ist der Anwender für die Lagerzeit und -bedingungen vor der Verdünnung verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

Nach der Verdünnung auf 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml wurde die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C, gefolgt von 9 Stunden Infusionsdauer bei Raumtemperatur (bis 25 °C), nachgewiesen. Aseptische Arbeitstechnik ist anzuwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit und -bedingungen verantwortlich, welche

normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C, gefolgt von maximal 9 Stunden Infusionsdauer bei Raumtemperatur (bis 25 °C), nicht überschreiten sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Elastomergummi), Verschluss (Aluminium) und einer Flip-off-Kappe.

Jede Packung enthält 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Rekonstitution

Während der Rekonstitution ist eine aseptische Technik anzuwenden.

1. Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der empfohlenen Dosis von 20 mg/kg oder 40 mg/kg bestimmen. Patientengewicht (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg). Patientendosis (in mg) geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = Anzahl zu rekonstituierender Durchstechflaschen. Ergibt die Anzahl der Durchstechflaschen keine ganze Zahl, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden. Beispiel: Patientengewicht (16 kg) × Dosis (20 mg/kg) = Patientendosis (320 mg). 320 mg geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = 3,2 Durchstechflaschen. Es sind 4 Durchstechflaschen zu rekonstituieren. Beispiel: Patientengewicht (16 kg) × Dosis (40 mg/kg) = Patientendosis (640 mg). 640 mg geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = 6,4 Durchstechflaschen. Es sind 7 Durchstechflaschen zu rekonstituieren.
2. Die für die Infusion benötigte Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
3. Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem 10,0 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) langsam in jede Durchstechflasche injiziert wird. Jede Durchstechflasche ergibt 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Das WFI darf nicht mit Druck auf das Pulver gespritzt werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Stattdessen muss das WFI langsam an der Innenseite der Wand der Durchstechflasche eingetropt und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver gegeben werden. Jede Durchstechflasche schräg halten und sanft hin- und herrollen, um das lyophilisierte Pulver aufzulösen. Nicht umdrehen, schwenken oder schütteln.
4. Die rekonstituierten Durchstechflaschen sofort visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung prüfen. Wenn bei der unmittelbaren Prüfung Partikel oder eine Verfärbung zu sehen sind, darf das rekonstituierte Arzneimittel nicht verwendet werden. Das Pulver in der Lösung muss vollständig gelöst sein.

Verdünnung

5. Die rekonstituierte Lösung sollte in **5%iger Glucoselösung** auf eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml verdünnt werden. Das empfohlene Infusions-Gesamtvolumen auf Grundlage des Patientengewichts ist Tabelle 6 zu entnehmen.

6. Das Volumen der rekonstituierten Lösung langsam aus jeder Durchstechflasche entnehmen (berechnet anhand des Patientengewichts).
7. Die rekonstituierte Lösung langsam direkt in die 5%ige Glucoselösung geben. Schaumbildung oder Schütteln des Infusionsbeutels sind zu vermeiden. Das Einbringen von Luft in den Infusionsbeutel ist zu vermeiden.
8. Zum Mischen den Infusionsbeutel vorsichtig drehen oder massieren. Nicht schütteln.
9. Um die Verabreichung unbeabsichtigt eingebrachter Partikel während der Zubereitung der i. v. Dosis zu vermeiden, wird bei der Gabe von Nexviadyme die Verwendung eines 0,2-µm-Leitungsfilters mit geringer Proteinbindung empfohlen. Nach Abschluss der Infusion den Infusionsschlauch mit 5%iger Glucoselösung spülen.
10. Nexviadyme darf nicht mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Tabelle 6: Veranschlagte intravenöse Infusionsvolumen von Nexviadyme aufgrund des Patientengewichts bei Dosen von 20 mg/kg und 40 mg/kg

Gewichtsbereich des Patienten (kg)	Gesamt-Infusionsvolumen bei 20 mg/kg (ml)	Gesamt-Infusionsvolumen bei 40 mg/kg (ml)
1,25 bis 5	50	50
5,1 bis 10	50	100
10,1 bis 20	100	200
20,1 bis 30	150	300
30,1 bis 35	200	400
35,1 bis 50	250	500
50,1 bis 60	300	600
60,1 bis 100	500	1.000
100,1 bis 120	600	1.200
120,1 bis 140	700	1.400
140,1 bis 160	800	1.600
160,1 bis 180	900	1.800
180,1 bis 200	1.000	2.000

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
 Paasheuvelweg 25
 1105 BP Amsterdam
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel, Belgien

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Nexviadyne muss der Zulassungsinhaber (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, inkl. Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und sonstige Aspekte des Programms abstimmen. Das Schulungsprogramm hat das Ziel, die Aufmerksamkeit auf den Service zur Immunüberwachung zu erhöhen und eine korrekte und sichere Anwendung des Arzneimittels in der häuslichen Umgebung zu unterstützen.

Der MAH hat in jedem Mitgliedsstaat, in dem Nexviadyne vermarktet wird, sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe das folgende Schulungsmaterial an alle medizinischen Fachkräfte, die Nexviadyne voraussichtlich verschreiben, zubereiten und verabreichen, verteilen:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken (Informationen zum Service zur Immunüberwachung) - Angehörige der Heilberufe
- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe

Der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken (Informationen zum Service zur Immunüberwachung) - Angehörige der Heilberufe beinhaltet folgende Schlüsselemente:

- Empfehlungen zu immunologischen Untersuchungen:
 - Dringende Empfehlung zur Sammlung von Serumproben vor der ersten Infusion zur Ausgangswertbestimmung
 - Regelmäßige Überwachung der Immunglobulin G (IgG)-Antikörpertiter und bei Nicht-Ansprechen auf die Behandlung sollte ein Test auf IgG-Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA, anti-drug antibody) in Erwägung gezogen werden.
 - Bei Verschlechterung des klinischen Zustandes können Patienten auf inhibitorische Antikörper untersucht werden, bevor die Behandlung mit Nexviadyne fortgesetzt wird.
 - Nebenwirkungsbedingte immunologische Untersuchungen, einschließlich IgG und Immunglobulin E (IgE) und ADA sollten in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die ein Risiko für allergische Reaktionen aufweisen oder bei denen zuvor eine anaphylaktische Reaktion bei der Gabe von Myozyme (Alglucosidase alfa) auftrat.
 - Nebenwirkungsbedingte immunologische Untersuchungen sollten ebenfalls in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die wiederholt mittelschwere oder schwere infusionsbedingte Reaktionen (IAR) erlitten, die auf Hypersensitivitätsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen hinweisen können.
- Informationen zur Nutzung des Test-Services und Kontaktinformationen
 - Beschreibung der Test-Dienstleistungen: verfügbare Tests, Test-Indikation, Probentyp, Testfrequenz, Zeitpunkt der Probennahme
 - Testanforderung: Diagramm, das die Hauptschritte für medizinische Fachkräfte, die fachliche Test-Dienstleistungen anfordern, zusammenfasst

Der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe soll als Trainingsmaterial für medizinisches Fachpersonal, das die Infusion im häuslichen Umfeld verabreicht dienen und folgende Schlüsselemente enthalten:

- Anforderungen an eine Heiminfusion und deren Organisation, einschließlich Ausstattung, Vorbehandlung und Notfallbehandlungen
- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung von Nexviadyne, einschließlich aller Schritte zur Vorbereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung
- Medizinische Untersuchung des Patienten vor Verabreichung der Heiminfusion

- Informationen zu Anzeichen und Symptomen hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen und zu empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen beim Auftreten von Symptomen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nexviadyme 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Avalglucosidase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Avalglucosidase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Glycin
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Polysorbat 80 (E433)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen
10 Durchstechflaschen
25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1597/001 1 Durchstechflasche
EU/1/21/1597/002 5 Durchstechflaschen
EU/1/21/1597/003 10 Durchstechflaschen
EU/1/21/1597/004 25 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Nexviadyme 100 mg Pulver für ein Konzentrat
Avalglucosidase alfa
i.v.-Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

Genzyme Europe B.V.-NL

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nexviadyme 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Avalglucosidase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nexviadyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Nexviadyme verabreicht wird?
3. Wie ist Nexviadyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nexviadyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nexviadyme und wofür wird es angewendet?

Was ist Nexviadyme?

Nexviadyme enthält ein Enzym namens Avalglucosidase alfa. Dabei handelt es sich um eine Kopie des natürlichen Enzyms namens saure alpha-Glucosidase (GAA), das bei Personen mit Morbus Pompe nicht ausreichend vorhanden ist oder fehlt.

Wofür wird Nexviadyme angewendet?

Nexviadyme wird angewendet zur Behandlung von Personen jeden Alters mit Morbus Pompe.

Personen mit Morbus Pompe haben niedrige Spiegel des Enzyms saure alpha-Glucosidase (GAA). Dieses Enzym hilft, die Glykogen-Spiegel (ein Kohlenhydrat) im Körper zu kontrollieren. Glykogen versorgt den Körper mit Energie, jedoch können bei Morbus Pompe die Glykogen-Spiegel in verschiedenen Muskeln stark ansteigen und sie schädigen. Das Arzneimittel ersetzt das fehlende Enzym, damit der Körper das angesammelte Glykogen abbauen kann.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Nexviadyme verabreicht wird?

Nexviadyme darf nicht angewendet werden,

wenn Sie bereits lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) gegen Avalglucosidase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten und nach dem Absetzen und der Wiederaufnahme des Arzneimittels diese Reaktionen erneut auftraten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Nexviadyme bei Ihnen angewendet wird.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn bei der Behandlung mit Nexviadyme folgende Reaktionen auftreten:

- allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion) – weiter unten unter „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ werden die Symptome aufgeführt
- infusionsbedingte Reaktion, während Sie das Arzneimittel verabreicht bekommen oder in den ersten Stunden danach – weiter unten unter „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ werden die Symptome aufgeführt

Sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Schwellungen in Ihren Beinen oder eine Schwellung am ganzen Körper auftritt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Infusion mit Nexviadyme beendet werden soll und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten. Ihr Arzt wird auch entscheiden, ob Sie Avalglucosidase alfa weiterhin erhalten dürfen.

Anwendung von Nexviadyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Nexviadyme bei Schwangeren vor. Sie dürfen Nexviadyme nicht während der Schwangerschaft verabreicht bekommen, es sei denn, Ihr Arzt hält dies für unbedingt erforderlich. Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob Nexviadyme bei Ihnen angewendet werden darf, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nexviadyme kann eine geringe Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Da als infusionsbedingte Reaktionen Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck und Benommenheit auftreten können, können am Tag der Infusion die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

3. Wie ist Nexviadyme anzuwenden?

Nexviadyme wird Ihnen unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht, das über Erfahrung mit der Behandlung von Morbus Pompe verfügt.

Möglicherweise wird man Ihnen weitere Arzneimittel geben, bevor Sie Nexviadyme erhalten, um einige Nebenwirkungen zu verringern. Zu diesen Arzneimitteln gehören ein Antihistaminikum, ein Steroid und ein Arzneimittel (beispielsweise Paracetamol) zur Senkung von Fieber.

Die Dosis von Nexviadyme hängt von Ihrem Körpergewicht ab und wird Ihnen einmal alle 2 Wochen verabreicht.

Die empfohlene Dosis von Nexviadyme beträgt 20 mg/kg Körpergewicht.

Heiminfusion

Ihr Arzt kann in Erwägung ziehen, dass Ihnen Nexviadyme zu Hause verabreicht wird, sofern dies sicher und von Vorteil ist. Wenn bei Ihnen während der Infusion von Nexviadyme Nebenwirkungen auftreten, kann das für die Heiminfusion zuständige medizinische Fachpersonal die Infusion beenden und mit einer geeigneten medizinischen Behandlung beginnen.

Anleitung für ordnungsgemäße Anwendung

Nexviadyme wird als Tropfinfusion in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion). Das medizinische Fachpersonal erhält es in Form eines Pulvers, das mit sterilem Wasser gemischt und vor Verabreichung der Infusion weiter mit einer Glucoselösung verdünnt werden muss.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Nexviadyme verabreicht wurde, als Sie erhalten sollten

Eine extrem hohe Infusionsrate kann Hitzewallung auslösen.

Wenn Sie Ihre Dosis von Nexviadyme ausgelassen haben

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie eine Infusion ausgelassen haben. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Nexviadyme abbrechen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Nexviadyme abbrechen möchten. Bei einem Abbruch der Behandlung können sich die Symptome Ihrer Krankheit verschlechtern.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nebenwirkungen treten hauptsächlich auf, während Patienten eine Infusion mit Nexviadyme erhalten oder kurz danach. Sie müssen sofort Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte oder eine allergische Reaktion auftritt. Ihr Arzt wird Ihnen vor der Infusion möglicherweise Arzneimittel verabreichen, um diese Reaktionen zu vermeiden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Meistens fallen infusionsbedingte Reaktionen leicht oder mittelschwer aus. Infusionsbedingte Reaktionen können die folgenden Symptome umfassen: Beschwerden im Brustbereich, erhöhter Blutdruck, Anstieg der Herzfrequenz, Schüttelfrost, Husten, Durchfall, Fatigue, Kopfschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Übelkeit, Erbrechen, Rötung der Augen, Schmerzen in Armen und Beinen, Rötung der Haut, juckende Haut, Ausschlag und Nesselausschlag.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen können die folgenden Symptome umfassen: Schwierigkeiten beim Atmen, Druck auf der Brust, Erröten, Husten, Schwindelgefühl, Übelkeit, Rötung der Handflächen und Füße, juckende Handflächen und Füße, geschwollene Unterlippe und Zunge, geringe Sauerstoffkonzentration im Blut sowie Ausschlag.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)
- Muskelzittern (Tremor)
- Rötung der Augen
- erhöhter Blutdruck
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Husten
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Übelkeit
- Durchfall
- Erbrechen
- geschwollene Lippe
- geschwollene Zunge
- juckende Haut
- Nesselausschlag
- Ausschlag
- Rötung der Hände

- Rötung der Haut
- Muskelkrämpfe
- Muskelschmerzen
- Ermüdung
- Schüttelfrost
- Beschwerden im Brustbereich
- Schmerzen
- grippeähnliche Erkrankung
- niedrige Sauerstoffkonzentration im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Augen
- Taubheits- oder Kribbelgefühl
- juckende Augen
- tränende Augen
- schneller Herzschlag
- unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen
- niedriger Blutdruck
- schnelles Atmen
- Anschwellen des Halses und Rachen
- Rachenreizung
- Bauchschmerzen
- Schwellung der Haut
- Schwitzen
- Gesichtsschmerzen
- erhöhte Körpertemperatur
- Flüssigkeitsaustritt in das Gewebe an der Infusionsstelle
- Gelenkschmerzen an der Infusionsstelle
- Ausschlag an der Infusionsstelle
- Juckreiz an der Infusionsstelle
- örtlich begrenzte Gewebeschwellung
- Schwellung in den Armen und Beinen
- Fieber
- ungewöhnliche Atemgeräusche (Giemen)
- Müdigkeit
- Schmerzen in Arm oder Bein
- blasse Hautfarbe
- Blutuntersuchung auf Entzündungsfaktoren
- Schwäche
- Verdauungsstörung
- vermindertes Empfinden von Berührung, Schmerz und Temperatur
- Taubheitsgefühl im Mund, der Zunge oder Lippen
- Kribbeln im Mund, der Zunge oder Lippen
- Schluckbeschwerden
- Seitliche Rumpfschmerzen
- Kältegefühl
- Unwohlsein im Mundbereich (inkl. brennendes Gefühl der Lippen)
- brennendes Gefühl
- Oberbauchbeschwerden

Die bei Kindern und Jugendlichen berichteten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nexviadyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Rekonstituierte Lösung:

Es wird empfohlen, das Arzneimittel unmittelbar nach der Auflösung zu verdünnen. Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

Verdünnte Lösung:

Es wird empfohlen, das Arzneimittel unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Die verdünnte Lösung kann 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, gefolgt von 9 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nexviadyme enthält

Der Wirkstoff ist: Avalglucosidase alfa. Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Avalglucosidase alfa. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 10 mg Avalglucosidase alfa pro ml. Nach der Verdünnung beträgt die Konzentration zwischen 0,5 mg/ml und 4 mg/ml.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Histidin
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Glycin
- Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
- Polysorbat 80 (E433)

Wie Nexviadyme aussieht und Inhalt der Packung

Avalglucosidase alfa ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (100 mg/Durchstechflasche). Jede Packung enthält 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Pulver ist weiß bis blassgelb. Nach der Rekonstitution ist es eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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-aventis, 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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe 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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rekonstitution

Während der Rekonstitution ist eine aseptische Technik anzuwenden.

1. Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der empfohlenen Dosis von 20 mg/kg oder 40 mg/kg bestimmen.
Patientengewicht (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg). Patientendosis (in mg) geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = Anzahl zu rekonstituierender Durchstechflaschen.
Ergibt die Anzahl der Durchstechflaschen keine ganze Zahl, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.
Beispiel: Patientengewicht (16 kg) × Dosis (20 mg/kg) = Patientendosis (320 mg). 320 mg geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = 3,2 Durchstechflaschen. Es sind 4 Durchstechflaschen zu rekonstituieren.
Beispiel: Patientengewicht (16 kg) × Dosis (40 mg/kg) = Patientendosis (640 mg). 640 mg geteilt durch 100 mg/Durchstechflasche = 6,4 Durchstechflaschen. Es sind 7 Durchstechflaschen zu rekonstituieren.
2. Die für die Infusion benötigte Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
3. Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem 10,0 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) langsam in jede Durchstechflasche injiziert wird. Jede Durchstechflasche ergibt 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Das WFI darf nicht mit Druck auf das Pulver gespritzt werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Stattdessen muss das Wasser für Injektionszwecke langsam an der Innenseite der Wandung der Durchstechflasche eingetropft und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver gegeben werden. Jede Durchstechflasche schräg halten und sanft hin- und herrollen. Nicht umdrehen, schwenken oder schütteln.

- Die rekonstituierten Durchstechflaschen sofort visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung prüfen. Wenn bei der unmittelbaren Prüfung Partikel oder eine Verfärbung zu sehen sind, darf die Lösung nicht verwendet werden. Das Pulver muss in der Lösung vollständig gelöst sein.

Verdünnung

- Die rekonstituierte Lösung sollte in **5%iger Glucoselösung** auf eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml verdünnt werden. Das empfohlene Infusions-Gesamtvolumen auf Grundlage des Patientengewichts ist Tabelle 1 zu entnehmen.
- Das Volumen der rekonstituierten Lösung langsam aus jeder Durchstechflasche entnehmen (berechnet anhand des Patientengewichts).
- Die rekonstituierte Lösung langsam direkt in die 5%ige Glucoselösung geben. Schaumbildung oder Schütteln des Infusionsbeutels sind zu vermeiden. Das Einbringen von Luft in den Infusionsbeutel ist zu vermeiden.
- Zum Mischen den Infusionsbeutel vorsichtig drehen oder massieren. Nicht schütteln.
- Um die Verabreichung unbeabsichtigt eingebrachter Partikel während der Zubereitung der i. v. Dosis zu vermeiden, wird bei der Gabe von Nexviadyme die Verwendung eines 0,2-µm-Leitungsfilters mit geringer Proteinbindung empfohlen. Nach Abschluss der Infusion den Infusionsschlauch mit 5%iger Glucoselösung spülen.
- Nexviadyme darf nicht mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Tabelle 1: Veranschlagte intravenöse Infusionsvolumen von Nexviadyme aufgrund des Patientengewichts bei Dosen von 20 mg/kg und 40 mg/kg

Gewichtsber eich des Patienten (kg)	Gesamt- Infusionsvol umen (ml) bei 20 mg/kg	Gesamt- Infusionsvol umen (ml) bei 40 mg/kg
1,25 bis 5	50	50
5,1 bis 10	50	100
10,1 bis 20	100	200
20,1 bis 30	150	300
30,1 bis 35	200	400
35,1 bis 50	250	500
50,1 bis 60	300	600
60,1 bis 100	500	1.000
100,1 bis 120	600	1.200
120,1 bis 140	700	1.400
140,1 bis 160	800	1.600
160,1 bis 180	900	1.800
180,1 bis 200	1.000	2.000

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Heiminfusion

Bei Patienten, die ihre Infusionen über einige Monate gut vertragen und bislang keine mittelschweren oder schweren infusionsbedingten Reaktionen zeigten, kann die Infusion von Nexviadyne zu Hause erwogen werden. Die Entscheidung, dass ein Patient seine Infusion zu Hause erhält, sollte gemäß der Einschätzung und auf Empfehlung des behandelnden Arztes getroffen werden. Bei der Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause sind die zugrunde liegenden Begleiterkrankungen des Patienten und die Fähigkeit, die Anforderungen für die Infusion zu Hause einzuhalten, zu berücksichtigen. Die folgenden Kriterien sollten berücksichtigt werden:

- Beim Patienten darf keine bestehende Begleiterkrankung vorliegen, die nach Einschätzung des Arztes die Verträglichkeit der Infusion beim Patienten beeinträchtigt.
- Der Patient wird als medizinisch stabil betrachtet. Vor Einleitung der Infusion zu Hause muss eine eingehende Beurteilung abgeschlossen werden.
- Der Patient muss bereits seit einigen Monaten Nexviadyne-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes, der über Erfahrung in der Behandlung von Pompe-Patienten verfügt, in einem Krankenhaus oder im Rahmen einer angemessenen ambulanten Versorgung erhalten haben. Voraussetzung für die Infusion zu Hause ist die Dokumentation einer Reihe gut vertragener Infusionen ohne oder mit leichten infusionsbedingten Reaktionen, die durch Prämedikation zu kontrollieren waren.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Maßnahmen für die Infusion zu Hause zu befolgen.
- Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren für die Heiminfusion, einschließlich Schulungen, müssen etabliert sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft sollte während der Heiminfusion und eine bestimmte Zeit danach jederzeit verfügbar sein, je nachdem wie der Patient die Infusion vor Beginn der Heiminfusion vertragen hat.

Treten beim Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, muss die Infusion sofort unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Anschließende Infusionen müssen bis zum Abklingen derartiger Nebenwirkungen gegebenenfalls in einem Krankenhaus oder in einer angemessenen ambulanten Versorgung verabreicht werden. Dosis und Infusionsrate dürfen nur nach Absprache mit dem zuständigen Arzt geändert werden