

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nexviadyme 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg d'avalglucosidase alfa.

Après reconstitution, chaque flacon contient un volume extractible total de 10,0 ml à une concentration de 10 mg d'avalglucosidase alfa* par ml.

*L'avalglucosidase alfa est une α -glucosidase acide humaine produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant, qui est ensuite conjuguée avec environ 7 structures d'hexamannose (chacune contenant deux fragments terminaux de mannose-6-phosphate (M6P)) aux résidus d'acide sialique oxydés sur la molécule, augmentant ainsi les taux de bis-M6P.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre lyophilisée blanche à jaune pâle

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nexviadyme doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques ou neuromusculaires héréditaires.

Posologie

Les patients peuvent recevoir une prémédication d'antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticostéroïdes pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

La dose recommandée d'avalglucosidase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines.

Modification de la dose pour les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD)

Pour les patients IOPD (forme infantile de la maladie de Pompe) qui présentent une absence d'amélioration ou une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrice pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en l'absence de problèmes de tolérance (par ex. hypersensibilité sévère, réaction anaphylactique ou risque de surcharge liquidienne).

Chez les patients qui ne tolèrent pas avalglucosidase alfa à la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines (par ex. hypersensibilité sévère, réactions anaphylactiques ou risque de surcharge liquidienne), une réduction de la dose à 20 mg/kg toutes les 2 semaines doit être considérée (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (patients âgés de 6 mois et moins)

La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les enfants âgés de 6 mois et moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 6 mois et moins.

Mode d'administration

Les flacons de Nexviadyme sont exclusivement destinés à un usage unique et le médicament doit être administré en perfusion intraveineuse.

La perfusion doit être administrée de manière progressive en fonction de la réponse et du confort du patient.

Il est recommandé de commencer la perfusion à un débit initial de 1 mg/kg/heure et de l'augmenter progressivement toutes les 30 minutes en l'absence de signes de réactions associées à la perfusion (RAP), conformément au Tableau 1. Les signes vitaux doivent être contrôlés à chaque palier, avant d'augmenter le débit de perfusion.

Tableau 1 – Calendrier des débits de perfusion

Dose recommandée		Débit de perfusion (mg/kg/heure)					Durée approximative (h)
		Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 à 5
40 mg/kg	Schéma en 4 paliers	1	3	5	7	NA	7
	Schéma en 5 paliers ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Pour les patients ayant reçu une dose recommandée de 20 mg/kg dont le poids corporel est compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 4,8 mg/kg/heure peut être appliqué.

^b Pour les patients atteints d'IOPD qui ne présentent pas d'amélioration, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toute les 2 semaines est recommandée. Pour un poids corporel compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 9,6 mg/kg/heure peut être appliqué.

En cas d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité sévère ou de RAP sévères, arrêter immédiatement l'administration de Nexviadyme et mettre en place un traitement médical approprié. En cas de réactions d'hypersensibilité ou de RAP légères à modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou temporairement arrêté et/ou un traitement médical approprié peut être mis en place (voir rubrique 4.4).

Les symptômes peuvent persister malgré l'arrêt temporaire de la perfusion ; par conséquent, le médecin traitant doit attendre au moins 30 minutes que les symptômes des réactions disparaissent avant de décider d'arrêter la perfusion pour le reste de la journée. Si les symptômes disparaissent, le débit de perfusion doit être repris pendant 30 minutes à un débit inférieur ou égal à la moitié du débit auquel les réactions se sont produites, suivi d'une augmentation du débit de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes. Si les symptômes ne réapparaissent pas, le débit de perfusion doit être augmenté jusqu'au débit auquel les réactions se sont produites et il peut être envisagé de continuer à augmenter le débit de manière progressive jusqu'à ce que le débit maximal soit atteint.

Perfusion à domicile

La perfusion à domicile de Nexviadyme peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas eu d'antécédent de RAP modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de passer à des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin traitant. Les comorbidités sous-jacentes du patient et sa capacité à se conformer aux exigences de la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de son éligibilité pour la perfusion à domicile. Les critères suivants doivent être pris en compte :

- Le patient ne doit pas présenter d'affection concomitante en cours qui, selon l'avis du médecin, pourrait affecter sa capacité à tolérer la perfusion.
- Le patient est considéré comme médicalement stable. Une évaluation complète doit être effectuée avant l'initiation des perfusions à domicile.
- Le patient doit avoir reçu des perfusions de Nexviadyme depuis plusieurs mois supervisées par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patient atteint de maladie de Pompe que ce soit à l'hôpital ou dans une autre structure adaptée à des soins ambulatoires. La documentation d'un schéma de perfusions bien tolérées sans RAP, ou avec des RAP légères contrôlées par une prémédication, est un prérequis pour l'initiation de la perfusion à domicile.
- Le patient doit être volontaire et capable de se conformer aux procédures de perfusion à domicile.
- Un environnement propice, des ressources et des procédures pour les perfusions à domicile, y compris la formation, doivent être établies et disponibles pour le professionnel de santé. Le professionnel de santé doit être disponible à tout moment pendant la durée de la perfusion à domicile et après la perfusion pendant une durée déterminée, en fonction de la tolérance du patient établie lors des perfusions à l'hôpital en amont de la perfusion à domicile.

Si le patient présente des effets indésirables pendant la perfusion à domicile, arrêter immédiatement la perfusion et initier un traitement médical approprié (voir rubrique 4.4).

Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'avoir lieu à l'hôpital ou dans un autre cadre approprié pour des soins ambulatoires jusqu'à ce qu'aucun effet indésirable ne survienne. La dose et le débit de perfusion ne doivent pas être modifiés sans l'accord du médecin responsable.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité ayant mis en jeu le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, lorsque la reprise du traitement n'a donné lieu à aucune amélioration (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité (dont anaphylaxie)

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients traités par Nexviadyme (voir rubrique 4.8).

Des mesures d'assistance médicale appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardiopulmonaire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Nexviadyme est administré, en particulier pour les patients atteints d'hypertrophie cardiaque et les patients dont la fonction respiratoire est significativement compromise.

En cas d'hypersensibilité sévère ou d'anaphylaxie, Nexviadyme doit être interrompu immédiatement et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les risques et les bénéfices de la réadministration de Nexviadyme après une anaphylaxie ou une réaction d'hypersensibilité sévère doivent être pris en compte. Chez certains patients, le traitement a été repris en utilisant des débits de perfusion plus lents à une dose inférieure à la dose recommandée. Chez les patients présentant une hypersensibilité sévère, une procédure de désensibilisation à Nexviadyme peut être envisagée. Si la décision de réadministrer le produit est prise, il convient de faire preuve d'une extrême prudence et de disposer de mesures de réanimation appropriées. Dès lors que le patient tolère la perfusion, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose approuvée.

En cas de réactions d'hypersensibilité légères ou modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou temporairement arrêté.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Dans les études cliniques, des RAP ont été rapportées comme pouvant survenir à tout moment pendant et/ou dans les quelques heures suivant la perfusion de Nexviadyme et étaient plus susceptibles de se produire avec des débits de perfusion plus élevés (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Nexviadyme semblent présenter un risque plus élevé de RAP. Les patients atteints de la maladie de Pompe à un stade avancé peuvent avoir une fonction cardiaque et respiratoire compromise, ce qui peut les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères dues aux RAP. Des antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticostéroïdes peuvent être administrés pour prévenir ou réduire les RAP. Cependant, des RAP peuvent toujours survenir chez les patients ayant auparavant reçu une prémédication.

En cas de RAP sévères, l'arrêt immédiat de l'administration de Nexviadyme doit être envisagé et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les bénéfices et les risques de la réadministration de Nexviadyme après des RAP sévères doivent être pris en compte. Chez certains patients, le traitement a été repris en utilisant des débits de perfusion plus lents à une dose inférieure à la dose recommandée. Dès lors que le patient tolère la perfusion, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose recommandée. Si des RAP légères ou modérées surviennent indépendamment de la prémédication, la diminution du débit de perfusion ou l'arrêt temporaire de la perfusion peut améliorer les symptômes (voir rubrique 4.8).

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) liés au traitement ont été rapportés à la fois chez les patients naïfs de traitement (95 %) et chez les patients ayant déjà reçu un traitement (62 %) (voir rubrique 4.8).

Des RAP et des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment du développement d'AAM. La majorité des RAP et des réactions d'hypersensibilité étaient légères ou modérées et ont été prises en charge selon les pratiques cliniques standard. Dans les études cliniques, le développement d'AAM n'a pas eu d'impact sur l'efficacité clinique (voir rubrique 4.8).

Un dosage des AAM peut être envisagé si les patients ne répondent pas au traitement. Des tests immunologiques axés sur les événements indésirables, dont les AAM IgG et IgE, peuvent être envisagés pour les patients présentant un risque de réaction allergique ou une réaction anaphylactique antérieure à l'avalglucosidase alfa.

Contactez votre représentant local Sanofi ou le service médical de Sanofi EU pour obtenir des informations sur le service d'immunosurveillance Sanofi Specialty Care.

Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë

La prudence est de rigueur lors de l'administration de Nexviadyme à des patients susceptibles de présenter une surcharge liquidienne ou à des patients présentant une maladie respiratoire aiguë sous-jacente ou une fonction cardiaque et/ou respiratoire compromise pour lesquels une restriction liquidienne est indiquée. Ces patients peuvent être exposés à un risque d'exacerbation grave de leur état cardiaque ou respiratoire pendant la perfusion. Une assistance médicale appropriée et des mesures de surveillance doivent être immédiatement disponibles pendant la perfusion de Nexviadyme et certains patients peuvent nécessiter des périodes d'observation prolongées en fonction de leurs besoins individuels.

Arythmie cardiaque et mort subite pendant une anesthésie générale pour la mise en place d'un cathéter veineux central

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'une anesthésie générale pour la pose d'un cathéter veineux central ou pour d'autres interventions chirurgicales chez les patients IOPD présentant une hypertrophie cardiaque.

Des arythmies cardiaques, incluant fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire et bradycardie, entraînant un arrêt cardiaque ou le décès, ou nécessitant une réanimation cardiaque ou une défibrillation, ont été associées à l'utilisation de l'anesthésie générale chez les patients IOPD présentant une hypertrophie cardiaque.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. S'agissant d'une protéine humaine recombinante, l'avalglucosidase alfa est un candidat peu susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de Nexviadyme chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct sur la reproduction. Les effets indirects sur le fœtus chez la souris ont été considérés comme liés à une réponse anaphylactique à l'avalglucosidase alfa (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la sécurité d'utilisation de Nexviadyme pendant la grossesse. Nexviadyme ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de Nexviadyme dans le lait maternel ou sur les effets de Nexviadyme sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la sécurité d'utilisation de Nexviadyme pendant l'allaitement. Nexviadyme ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels, y compris ceux pour l'enfant allaité (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de Nexviadyme sur la fertilité humaine. Les études animales menées sur des souris n'ont montré aucune altération de la fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nexviadyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des RAP telles que des sensations vertigineuses, une hypotension et une somnolence ayant été rapportées, il est possible que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines soit affectée le jour de la perfusion (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients traités par Nexviadyme ont été une détresse respiratoire et des frissons chez 1,4 % des patients et céphalées, dyspnée, hypoxie, œdème de la langue, nausées, prurit, urticaire, décoloration de la peau, gêne thoracique, fièvre, pression artérielle augmentée ou diminuée, température augmentée, fréquence cardiaque augmentée et saturation en oxygène diminuée chez 0,7 % des patients. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 60,6 % des patients, une anaphylaxie chez 2,8 % et des RAP chez 39,4 % des patients. Un total de 4,9 % des patients recevant Nexviadyme dans les études cliniques a définitivement arrêté le traitement, dont 2,8 % en raison d'événements considérés comme étant reliés à Nexviadyme : détresse respiratoire, gêne thoracique, sensations vertigineuses, toux, nausées, bouffées congestives, hyperhémie oculaire, urticaire et érythème.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 5 %) étaient les suivants : prurit (13,4 %), nausées (12 %), céphalées (10,6 %), rash (10,6 %), urticaire (8,5 %), frissons (7,7 %), fatigue (7,7 %), et érythème (5,6 %).

L'analyse combinée des données de sécurité de 4 études cliniques (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO et LTS13769/NEO-EXT) incluait un total de 142 patients (118 adultes et 24 patients pédiatriques (1 patient pédiatrique directement inclus dans la période d'extension de l'étude 1 en ouvert)) traités par Nexviadyme. Les EI rapportés chez les patients traités par Nexviadyme dans l'analyse combinée des études cliniques sont énumérés dans le Tableau 2.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables par classe de systèmes d'organes sont présentés par catégories de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

En raison de la faible population de patients, un effet indésirable rapporté chez 2 patients est classé comme fréquent. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 - Effets indésirables survenus chez des patients traités par Nexviadyme dans une analyse combinée d'études cliniques (N = 142)

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Termes préférentiels
Infections et infestations	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections du système immunitaire	Très fréquent Fréquent	Hypersensibilité Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent	Céphalées Sensation vertigineuse Tremblements Somnolence Sensation de brûlure Paresthésie
Affections oculaires	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent	Hyperémie oculaire Hyperémie conjonctivale Prurit oculaire Œdème des paupières Augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections cardiaques	Fréquent Peu fréquent	Tachycardie Extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Hypertension Bouffées congestives Hypotension Cyanose Bouffées de chaleur Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent	Toux Dyspnée Déresse respiratoire Irritation de la gorge Douleur oropharyngée Tachypnée Œdème laryngé
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent	Nausées Diarrhée Vomissements Gonflement des lèvres Langue gonflée Douleurs abdominales Douleurs abdominale supérieures Dyspepsie Hypoesthésie buccale Paresthésie orale Dysphagie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Prurit Rash Urticaire Érythème Érythème palmaire Hyperhidrose Rash érythémateux Rash prurigineux Plaque cutanée

	Peu fréquent Peu fréquent	Angioœdème Altération de la couleur cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Spasmes musculaires Myalgie Extrémités douloureuses Douleur au flanc
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent	Fatigue Frissons Gêne thoracique Douleurs Syndrome grippal Douleur au site de perfusion Fièvre Asthénie Œdème de la face Sensation de froid Sensation de chaleur Indolence Douleur faciale Hyperthermie Extravasation au site de perfusion Douleur articulaire au site de perfusion Rash au site de perfusion Réaction au site de perfusion Urticairé au site de perfusion Œdème localisé Gonflement périphérique
Investigations	Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent	Pression artérielle augmentée Saturation en oxygène diminuée Température augmentée Fréquence cardiaque augmentée Bruit respiratoires anormaux Facteur du complément augmenté Taux de complexes immuns augmenté

Le Tableau 2 inclut les effets indésirables considérés comme biologiquement reliés de manière plausible à l'avalglucosidase alfa sur la base du RCP de l'alglucosidase alfa.

Dans l'étude comparative, EFC14028/COMET, 100 patients LOPD (forme tardive de la maladie de Pompe) âgés de 16 à 78 ans et n'ayant jamais reçu de traitement enzymatique substitutif ont été traités soit par 20 mg/kg de Nexviadyme (n = 51) soit par 20 mg/kg d'alglucosidase alfa (n = 49). Pendant la période en double aveugle contrôlée versus traitement actif de 49 semaines, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2 % des patients traités par Nexviadyme et chez 6,1 % des patients traités par alglucosidase alfa. Au total, 8,2 % des patients recevant l'alglucosidase alfa dans l'étude ont définitivement arrêté le traitement en raison d'effets indésirables ; aucun des patients du groupe Nexviadyme n'a définitivement arrêté le traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 %) chez les patients traités par Nexviadyme étaient les céphalées, les nausées, le prurit, l'urticairé et la fatigue.

Les 95 patients inclus dans la période d'extension en ouvert de l'étude EFC14028/COMET comprenaient 51 patients qui ont poursuivi le traitement par Nexviadyme et 44 patients qui sont passés de l'alglucosidase alpha à Nexviadyme.

Pendant la période d'extension en ouvert et jusqu'à au moins 145 semaines, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3 (5,8 %) patients qui poursuivaient le traitement par Nexviadyme tout au long de l'étude et chez 2 (4,5 %) patients qui ont changé pour Nexviadyme. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>5 %) chez les patients qui poursuivaient le traitement par Nexviadyme tout au long de l'étude étaient les suivants : nausées, frissons, érythème, prurit, et urticaire. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>5 %) chez les patients qui ont changé pour Nexviadyme étaient les suivants : céphalées, nausées, frissons, fatigue, prurit, urticaire et rash.

Aucun effet indésirable ni RAP n'a été rapporté pour le patient pédiatrique supplémentaire directement inclus dans la période d'extension en ouvert.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité (dont anaphylaxie)

Dans une analyse combinée de la sécurité, 86/142 (60,6 %) patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité, dont 7/142 (4,9 %) ont présenté des réactions d'hypersensibilité sévères et 4/142 (2,8 %) ont présenté une anaphylaxie. Certaines des réactions d'hypersensibilité étaient médiées par les IgE. Les signes et symptômes de l'anaphylaxie comprenaient : œdème de la langue, hypotension, hypoxie, détresse respiratoire, oppression thoracique, œdème généralisé, bouffées vasomotrices généralisées, sensation de chaleur, toux, sensation vertigineuse, dysarthrie, sensation de gorge serrée, dysphagie, nausées, rougeur des paumes, gonflement de la lèvre inférieure, bruits respiratoires diminués, rougeur des pieds, langue gonflée, démangeaisons des paumes et des pieds, et désaturation en oxygène. Les symptômes de réactions d'hypersensibilité sévères comprenaient : œdème de la langue, insuffisance respiratoire, détresse respiratoire, œdème généralisé, érythème, urticaire et rash.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Dans une analyse combinée des données de sécurité, des RAP ont été rapportées chez environ 56/142 (39,4 %) des patients traités par avalglucosidase alfa dans les études cliniques. Des RAP sévères ont été rapportées chez 6/142 (4,2 %) des patients, dont des symptômes de détresse respiratoire, hypoxie, gêne thoracique, œdème généralisé, œdème de la langue, dysphagie, nausées, érythème, urticaire et une pression artérielle augmentée ou diminuée. Les RAP rapportées chez plus d'un patient comprenaient : détresse respiratoire, gêne thoracique, dyspnée, toux, saturation en oxygène diminuée, irritation de la gorge, dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, gonflement des lèvres, gonflement de la langue, érythème, érythème palmaire, rash, rash érythémateux, prurit, urticaire, hyperhidrose, plaque cutanée, hyperémie oculaire, œdème des paupières, œdème de la face, pression artérielle augmentée ou diminuée, tachycardie, céphalées, sensations vertigineuses, tremblement, sensation de brûlure, douleur (incluant les extrémités douloureuses, douleurs abdominale supérieures, douleur oropharyngée et douleur au flanc), somnolence, indolence, fatigue, fièvre, syndrome grippal, frissons, bouffées congestives, sensation de chaleur ou de froid, cyanose, et pâleur. La majorité des RAP ont été évaluées comme étant légères à modérées.

Dans l'étude comparative EFC14028/COMET, moins de patients LOPD dans le groupe avalglucosidase alfa ont rapporté au moins 1 RAP (13/51 [25,5 %]) par rapport au groupe alglucosidase alfa (16/49 [32,7 %]). Aucune RAP sévère n'a été rapportée chez les patients du groupe avalglucosidase alfa et 2 patients du groupe alglucosidase alfa ont présenté une RAP sévère (sensation vertigineuse, défauts visuels, hypotension, dyspnée, sueurs froides et frissons). Les réactions indésirables associées à la perfusion les plus fréquemment rapportées (> 2 patients) dans le groupe avalglucosidase alfa apparues au cours du traitement étaient le prurit (7,8 %) et l'urticaire (5,9 %) et dans le groupe alglucosidase alfa, les nausées (8,2 %), le prurit (8,2 %) et les bouffées congestives (6,1 %). La majorité des RAP rapportées étaient de sévérité légère chez 7 (13,7 %) patients dans le groupe avalglucosidase alfa et 10 (20,4 %) patients dans le groupe alglucosidase alfa.

Pendant la période d'extension en ouvert et jusqu'à au moins 145 semaines, des RAP ont été rapportées chez 12 (23,5 %) patients qui poursuivaient le traitement par Nexviadyme tout au long de

l'étude ; les RAP rapportées chez plus de 1 patient étaient les suivants : nausées, frissons, fièvre, érythème, prurit, urticaire, rash, et hyperhémie oculaire. Les RAP ont été rapportées chez 21 (47,7 %) patients qui ont changé pour Nexviadyme ; les RAP rapportées chez plus de 1 patient étaient les suivants : céphalées, nausées, frissons, sensation de froid, fatigue, détresse respiratoire, gêne thoracique, érythème, prurit, urticaire, rash, rash érythémateux, plaque cutanée, et sensation de brûlure. Le nombre de RAP dans les deux groupes a diminué au cours du temps.

Immunogénicité

L'incidence de la réponse des AAM à l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe traités par Nexviadyme est présentée dans le Tableau 3. Le délai médian de séroconversion était de 8,3 semaines.

Chez les patients adultes naïfs de traitement, la survenue de RAP a été observée chez les patients positifs et négatifs aux AAM. Une augmentation de l'incidence des RAP et de l'hypersensibilité a été observée avec des titres plus élevés d'AAM IgG. Chez les patients naïfs de traitement, une tendance à l'augmentation de l'incidence des RAP a été observée avec l'augmentation des titres d'AAM, l'incidence la plus élevée de RAP (69,2 %) ayant été rapportée dans la fourchette maximale de titres d'AAM élevés $\geq 12\ 800$, comparé à une incidence de 33,3 % chez les patients présentant un titre intermédiaire d'AAM de 1 600-6 400, une incidence de 14,3 % chez ceux présentant un faible titre d'AAM de 100-800 et une incidence de 33,3 % chez ceux qui étaient négatifs aux AAM. Chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement enzymatique substitutif (TES), l'incidence des RAP et hypersensibilité étaient plus élevées chez les patients ayant développé des AAM en cours de traitement que chez les patients négatifs aux AAM. Un (1) patient naïf de traitement et 1 patient ayant déjà reçu un traitement ont développé une anaphylaxie. L'incidence des RAP était similaire entre les patients pédiatriques ayant un statut en AAM positif et ceux ayant un statut négatif. Un patient pédiatrique ayant déjà été traité a développé une anaphylaxie (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique EFC14028/COMET, 2 patients ont présenté des titres d'anticorps élevés et persistants (High Sustained Antibody Titer, HSAT) contre Nexviadyme, mais cela n'a pas été associé à une perte d'efficacité. Les études de réactivité croisée des AAM ont montré que la majorité des patients produisent des anticorps qui présentent une réaction croisée avec l'avalglucosidase alfa. À la semaine 49, en plus de la réactivité croisée, des anticorps spécifiques à Nexviadyme ont été détectés chez 3 (5,9 %) patients. Les AAM n'ont pas eu d'impact sur les mesures de l'efficacité, tandis que des impacts limités sur la PK et la PD ont été observés principalement chez les patients présentant un titre élevé (voir rubrique 5.2).

Tableau 3 – Incidence d'apparition des AAM au cours du traitement dans la population de patients LOPD et IOPD

	Nexviadyme					
	Patients naïfs de traitement AAM anti-avalglucosidase alfa ^a	Patients non-naïfs de traitement AAM anti-avalglucosidase alfa ^b				
	Adultes	Adultes	Patients pédiatriques	Patients pédiatriques		
	20 mg/kg toutes les deux semaines	20 mg/kg toutes les deux semaines	20 mg/kg toutes les deux semaines	40 mg/kg toutes les deux semaines		
	(N = 62)	(N = 58)	(N = 6)	(N = 16)		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		

AAM à l'inclusion	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)		
AAM apparus au cours du traitement	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)		
Anticorps neutralisants (AcN)						
Les deux types d'AcN	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0		
Inhibition de l'activité enzymatique, uniquement	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0		
Inhibition de l'absorption de l'enzyme, uniquement	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5 %)		

^a Inclus deux patients pédiatriques

^b Patients prétraités qui ont reçu un traitement par alglucosidase alfa avant ou au cours de l'étude clinique pendant 0,9 à 9,9 ans pour les patients adultes et 0,6 à 11,8 ans pour les patients pédiatriques.

^c Non déterminé

Population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques dans la population pédiatrique (19 patients pédiatriques IOPD âgés de 1 à 12 ans (âge moyen de 6,8 ans) et deux patients pédiatriques LOPD (9 et 16 ans) étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un débit de perfusion de Nexviadyme trop élevé peut entraîner des bouffées de chaleur. Dans une étude clinique, des patients pédiatriques ont reçu des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines et aucun signe ni symptôme spécifique n'a été identifié à la suite des doses les plus élevées. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : groupe : Autres produits à visée digestive et métabolique - enzymes, Code ATC : A16AB22

Mécanisme d'action

L'avalglucosidase alfa est une alpha-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA) qui fournit une source exogène de GAA. L'avalglucosidase alfa est le résultat d'une modification de l'alglucosidase alfa dans laquelle environ 7 structures d'hexamannose contenant chacune 2 fractions terminales de mannose-6-phosphate (bis-M6P) sont conjuguées aux résidus d'acide sialique oxydé sur

l'alglucosidase alfa. L'avalglucosidase alfa présente 15 fois plus de fractions de mannose-6-phosphate (M6P) que l'alglucosidase alfa. Il a été démontré que la liaison aux récepteurs M6P à la surface des cellules se fait par l'intermédiaire de groupes glucidiques sur la molécule de GAA, après quoi elle est internalisée et transportée dans les lysosomes, où elle subit un clivage protéolytique qui se traduit par une activité enzymatique accrue.

Efficacité et sécurité cliniques

Études cliniques chez les patients LOPD

L'étude 1, EFC14028/COMET, était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Nexviadyme et de l'alglucosidase alfa chez 100 patients LOPD naïfs de traitement et âgés de 16 à 78 ans au début du traitement. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 basé sur la capacité vitale forcée (CVF) à l'inclusion, le sexe, l'âge et le pays, pour recevoir 20 mg/kg de Nexviadyme ou d'alglucosidase alfa une fois toutes les deux semaines pendant 12 mois (49 semaines).

L'étude 1 comprenait une période d'extension de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients du bras alglucosidase alfa sont passés à Nexviadyme et ont poursuivi le traitement jusqu'à au moins la semaine 145. Au total, 95 patients ont été inclus dans la période en ouvert (51 du bras Nexviadyme et 44 du bras alglucosidase alfa). Un patient pédiatrique supplémentaire a été inclus directement dans la période d'extension du traitement par Nexviadyme.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 1 était la variation du % de CVF prédite en position verticale de l'inclusion à 12 mois (semaine 49). À la semaine 49, la variation moyenne des MC (ET) du % de CVF prédite pour les patients traités par Nexviadyme et par l'alglucosidase alfa était respectivement de 2,89 % (0,88) et 0,46 % (0,93). La différence moyenne cliniquement significative des MC est de 2,43 % (IC à 95 % : -0,13 ; 4,99) entre Nexviadyme et l'alglucosidase alfa, le % de CVF prédite a dépassé la marge de non-infériorité prédéfinie de -1,1 et a atteint une non-infériorité statistique ($p = 0,0074$). L'étude n'a pas démontré de significativité statistique de supériorité ($p = 0,0626$) et l'essai des critères d'évaluation secondaires a été effectué sans ajustement de la multiplicité.

Les résultats pour le critère d'évaluation principal sont détaillés dans le Tableau 4.

Pour les patients qui sont passés de l'alglucosidase alfa à un traitement par Nexviadyme après la semaine 49, la variation moyenne des MC du % de CVF prédite entre la semaine 49 et la semaine 145 était de 0,7 (1,1) (IC 95 % : -1,4 ; 2,8). Une stabilisation du % de CVF prédite a été maintenue après le passage à Nexviadyme dans le groupe alglucosidase alfa avec des valeurs similaires à celles du groupe Nexviadyme à la semaine 145. Les patients qui ont continué dans le bras Nexviadyme ont maintenu une amélioration du % de CVF prédite par rapport à l'inclusion.

Tableau 4 – Variation moyenne des MC de la CVF entre l’inclusion et la semaine 49 (% de la valeur prédite) en position verticale

		Nexviadyme (n = 51)	Alglucosidase Alfa (n = 49)
Capacité vitale forcée (% de la valeur prédite) en position verticale			
Valeur initiale avant traitement	Moyenne (ET)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Semaine 13	Variation moyenne des MC (ET) par rapport à l’inclusion	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Semaine 25	Variation moyenne des MC (ET) par rapport à l’inclusion	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Semaine 37	Variation moyenne des MC (ET) par rapport à l’inclusion	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Semaine 49	Moyenne (ET)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Variation estimée entre l’inclusion et la semaine 49 (MMMR)	Variation moyenne des MC (ET) par rapport à l’inclusion	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Différence estimée entre les groupes entre l’inclusion et la semaine 49 (MMMR)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	2,43 ^a (-0,13 ; 4,99)	
	valeur p ^b	0,0074	
	valeur p ^c	0,0626	

MMMR : modèle mixte à mesures répétées.

^a Sur la base du modèle MMR, le modèle comprend la CVF à l’inclusion (% de la valeur prédite, en continu), le sexe, l’âge (en années à l’inclusion), le groupe de traitement, la visite, la durée d’interaction entre le groupe de traitement et la visite comme effets fixes.

^b Marge de non-infériorité de -1,1 %.

^c Supériorité non atteinte.

Le principal critère d’évaluation secondaire de l’étude 1 était la variation de la distance totale parcourue en 6 minutes (test de marche de 6 minutes, TM6) de l’inclusion à 12 mois (semaine 49). À la semaine 49, la variation moyenne des MC (ET) du TM6 par rapport à l’inclusion chez les patients traités par Nexviadyme et par l’alglucosidase alfa était respectivement de 32,21 m (9,93) et de 2,19 m (10,40). La différence moyenne des MC de 30,01 m (IC à 95 % : 1,33 ; 58,69) a montré une amélioration numérique avec Nexviadyme par rapport à l’alglucosidase alfa. Les résultats du TM6 sont détaillés dans le Tableau 5.

Pour les patients qui sont passés de l’alglucosidase alfa à un traitement par Nexviadyme après la semaine 49, la variation moyenne des MC du TM6 (distance parcourue en mètres) entre la semaine 49 et la semaine 145 était -2,3 m (10,6), IC 95 % : -23,2 ; 18,7. À la semaine 145, une stabilisation du

TM6 a été observée après le passage du groupe de l'αglucosidase au groupe Nexviadyme. Les participants du bras Nexviadyme ont maintenu l'amélioration par rapport à l'inclusion.

Les autres critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la pression inspiratoire maximale (PIM), la pression expiratoire maximale (PEM), le score total des membres inférieurs au dynamomètre portable, le score total du test rapide de la fonction motrice (QMFT) et le questionnaire SF-12 (questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé, tant sur le plan physique que mental). Les résultats pour ces critères sont détaillés dans le Tableau 5.

Chez les patients LOPD, âgés de 16 à 78 ans qui ont commencé le traitement par Nexviadyme à 20 mg/kg toutes les deux semaines, le pourcentage moyen (ET) de variation du tétraglucose urinaire entre l'inclusion et la semaine 49 était de -53,90 % (24,03) et a été maintenu à la semaine 145 à -53,35 % (72,73) chez ces patients continuant le traitement par Nexviadyme. Chez les patients qui ont commencé le traitement par αglucosidase à 20 mg/kg toutes les deux semaines, le pourcentage moyen (ET) de variation du tétraglucose urinaire entre l'inclusion et la semaine 49 était de -10,8 % (32,33) et a davantage diminué à -48,04 % (41,97) à la semaine 145 après le passage de l'αglucosidase à Nexviadyme.

Tableau 5 – Variation moyenne des MC entre l'inclusion et la semaine 49 pour les critères d'évaluation secondaires supplémentaires

Critère d'évaluation	Nexviadyme Variance moyenne des MC (ET)	Alglucosidase alfa Variance moyenne des MC (ET)	Différence moyenne des MC (IC à 95 %)
Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (TM6) (en mètres) ^{a, b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33 ; 58,69)
Pression inspiratoire maximale (PIM) (% prévu) ^c	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63 ; 10,44)
Pression expiratoire maximale (% prévu) ^c	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70 ; 10,73)
Score total du dynamomètre portable	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56 ; 240,5)
Score total du test rapide de la fonction motrice (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22 ; 3,95)
Enquête sur la qualité de vie liée à la santé (SF-12)	Score PCS ^d : 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13 ; 3,67)
	Score MCS ^e : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46 ; 5,69)

^a Le modèle MMRM pour la distance parcourue au TM6 ajusté à l'inclusion, la CVF prédite en % à l'inclusion et la TM6 à l'inclusion (distance parcourue en mètres), l'âge (en années, à l'inclusion), le sexe, le groupe de traitement, la visite et l'interaction traitement-visite comme effets fixes

^b Variation moyenne des MC (ET) entre l'inclusion et les semaines 13, 25 et 37 était respectivement 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) et 28,43 (9,06) dans le groupe avalglucosidase alfa et respectivement 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) et 15,49 (9,48) dans le groupe αglucosidase alfa.

^c Analyse de sensibilité post-hoc excluant 4 patients (2 dans chaque bras de traitement) présentant des valeurs de PIM et de PEM à l'inclusion supra-physiologiques.

^d Résumé de la composante physique

^e Résumé de la composante mentale

Dans l'étude ouverte, non contrôlée menée chez des patients LOPD, la CVF (% de la valeur prédite) et le TM6 ont montré un maintien d'effet à long terme lors du traitement par d'avalglucosidase alfa à 20 mg/kg toutes les deux semaines pendant une période allant jusqu'à 6 ans.

Essai clinique chez les patients IOPD

L'étude 2, ACT14132/mini-COMET, était une cohorte de doses multiples de phase 2, en ouvert, multicentrique, internationale, à doses croissantes répétées de Nexviadyme chez les patients pédiatriques IOPD (âgés de 1 à 12 ans) qui ont présenté soit un déclin clinique, soit une réponse clinique sous-optimale pendant le traitement par l'alglucosidase alfa. L'étude a inclus un total de 22 patients ; la cohorte 1 comptait 6 patients qui ont présenté un déclin clinique et ont reçu 20 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines, la cohorte 2 comptait 5 patients qui ont présenté un déclin clinique et ont reçu 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines, et la cohorte 3 comptait 11 patients qui ont présenté une réponse sous-optimale et ont reçu soit 40 mg/kg de Nexviadyme toutes les deux semaines pendant 25 semaines (5 patients), soit de l'alglucosidase alfa à leur dose stable avant l'étude (comprise entre 20 mg/kg toutes les deux semaines et 40 mg/kg toutes les semaines) pendant 25 semaines (6 patients).

L'objectif principal de l'étude 2 était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'administration de Nexviadyme. L'objectif secondaire était de déterminer l'efficacité de Nexviadyme. Les données ont montré une stabilisation ou une amélioration des résultats d'efficacité de la mesure de la fonction motrice globale-88 (GMFM-88), du test rapide de la fonction motrice (QMFT), de l'évaluation de l'inventaire du handicap de la maladie de Pompe pédiatrique (*Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory*, PEDI), du score Z de masse ventriculaire gauche (MVG), des mesures de la position des paupières chez les patients précédemment en déclin ou insuffisamment contrôlés par l'alglucosidase alfa. L'effet du traitement était plus marqué avec 40 mg/kg toutes les deux semaines qu'avec 20 mg/kg toutes les deux semaines. Deux patients sur six traités par Nexviadyme à 20 mg/kg toutes les deux semaines (cohorte 1), ont présenté une aggravation clinique supplémentaire et ont reçu une augmentation de la dose, passant respectivement de 20 à 40 mg/kg toutes les deux semaines aux semaines 55 et 61. Tous les patients ayant reçu 40 mg/kg toutes les deux semaines ont maintenu cette dose pendant toute la durée de l'étude sans autre déclin clinique.

Chez les patients pédiatriques IOPD (< 18 ans) traités Nexviadyme à la dose de 40 mg/kg toutes les deux semaines et qui ont présenté soit un déclin clinique (cohorte 2) soit une réponse clinique sous-optimale (cohorte 3) pendant le traitement par l'alglucosidase alfa, le pourcentage moyen (ET) de variation du tétraglycose urinaire par rapport à l'inclusion était respectivement de -40,97 % (16,72) et de -37,48 % (17,16), après 6 mois. Chez les patients précédemment en déclin traités par 20 mg/kg de Nexviadyme toutes les deux semaines, le pourcentage de variation moyenne (ET) était de 0,34 % (42,09).

Les effets à long terme du traitement par Nexviadyme ont été évalués chez 10 patients à la semaine 49, 8 patients à la semaine 73 et 3 patients à la semaine 97. Chez les patients IOPD qui avaient déjà présenté un déclin avec l'alglucosidase alfa, l'efficacité sur des paramètres spécifiques du déclin, notamment la fonction motrice, la masse ventriculaire cardiaque gauche et les mesures de la position des paupières, a été maintenue jusqu'à 2 ans.

Population pédiatrique

Dix-neuf patients pédiatriques IOPD âgés de 1 à 12 ans précédemment traités par l'alglucosidase alfa ont été traités par Nexviadyme (voir rubriques 4.2 et 4.8) et deux patients pédiatriques LOPD âgés de 9 et 16 ans ont été traités par Nexviadyme.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nexviadyme dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la maladie de Pompe (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Registre de la maladie de Pompe

Les professionnels de santé sont encouragés à enregistrer les patients qui ont un diagnostic de la maladie de Pompe sur www.registrynxt.com. Les données des patients seront collectées de façon anonyme dans ce registre. Les objectifs du « registre Pompe » visent à améliorer la compréhension de la maladie de Pompe et à surveiller les patients et leur réponse au traitement enzymatique substitutif dans le temps, avec le but ultime d'améliorer les résultats cliniques de ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD)

La pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa a été évaluée dans une analyse de 75 patients LOPD âgés de 16 à 78 ans qui ont reçu 5 à 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines.

Patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD)

La pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa a été caractérisée chez 16 patients âgés de 1 à 12 ans qui ont été traités par avalglucosidase alfa, dont 6 traités par des doses de 20 mg/kg et 10 traités par des doses de 40 mg/kg toutes les deux semaines. Tous les patients avaient déjà été traités.

Absorption

Chez les patients LOPD, pour une perfusion IV de 4 heures de 20 mg/kg toutes les deux semaines, la C_{max} moyenne et l'ASC_{2S} moyenne étaient respectivement de 273 µg/ml (24 %) et de 1220 µg.h/ml (29 %).

Chez les patients IOPD, pour une perfusion IV de 4 heures de 20 mg/kg toutes les deux semaines et une perfusion IV de 7 heures pour 40 mg/kg toutes les deux semaines, la C_{max} moyenne allait de 175 à 189 µg/ml pour la dose de 20 mg/kg et de 205 à 403 µg/ml pour la dose de 40 mg/kg. L'ASC_{2S} moyenne allait de 805 à 923 µg.h/ml pour la dose de 20 mg/kg et de 1 720 à 2 630 µg.h/ml pour la dose de 40 mg/kg.

Distribution

Chez les patients LOPD, le modèle pharmacocinétique de population typique a prédit que le volume de distribution de l'avalglucosidase alfa était de 3,4 L.

Chez les patients IOPD traités par l'avalglucosidase alfa 20 mg/kg et 40 mg/kg toutes les deux semaines, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était compris entre 3,5 et 5,4 L.

Élimination

Chez les patients LOPD, le modèle pharmacocinétique de population typique a prédit une clairance linéaire de 0,87 L/h. Après l'administration de 20 mg/kg toutes les deux semaines, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne était de 1,55 heure.

Chez les patients IOPD traités par des doses de 20 mg/kg et 40 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines, la clairance plasmatique moyenne allait de 0,53 à 0,70 L/h et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de 0,60 à 1,19 heure.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à l'avalglucosidase alfa a augmenté de manière proportionnelle à la dose entre 5 à 20 mg/kg chez les patients LOPD et entre 20 et 40 mg/kg chez les patients IOPD. Aucune accumulation n'a été observée après une administration toutes les deux semaines.

Immunogénicité

Dans l'étude 1, EFC14028/COMET, 95,2 % des patients (59 patients sur 62) recevant Nexviadyme ont développé des AAM apparus sous traitement. Aucune tendance nette de l'impact des AAM sur la PK n'a été observée.

Populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients LOPD ont montré que le poids, l'âge et le sexe n'influençaient pas significativement la pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle sur l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa n'a été réalisée. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données issues de 75 patients LOPD recevant 20 mg/kg, dont 6 patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire : 60 à 89 ml/min ; à l'inclusion), aucun effet pertinent de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'avalglucosidase alfa n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées incluant des paramètres de pharmacologie de sécurité.

L'avalglucosidase alfa n'a entraîné aucun effet indésirable lors d'une étude combinée sur la fertilité des mâles et des femelles chez la souris, jusqu'à 50 mg/kg par voie IV tous les deux jours (9,4 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'homme à la dose recommandée de 20 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients LOPD) (voir rubrique 4.6).

Dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez la souris, l'administration d'avalglucosidase alfa à la dose la plus élevée de 50 mg/kg/jour (17 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'homme à la dose recommandée de 20 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients LOPD) a entraîné une augmentation des pertes post-implantatoires et du nombre moyen de résorptions tardives. Aucun effet n'a été observé à 20 mg/kg/jour (4,8 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'homme à la dose recommandée de 20 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients LOPD). L'avalglucosidase alfa ne traverse pas le placenta chez la souris, ce qui suggère que les effets embryo-fœtaux à 50 mg/kg/jour étaient liés à la toxicité maternelle de la réponse immunologique. Aucune malformation ni variation du développement n'a été observée.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez des lapines ayant reçu de l'avalglucosidase alfa à une dose allant jusqu'à 100 mg/kg/jour par voie IV (91 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'homme à la dose recommandée de 20 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients LOPD).

Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude de toxicité pour le développement pré- et post-natal chez la souris après administration d'avalglucosidase alfa une fois tous les deux jours. La DSENO pour la reproduction chez les mères et pour la viabilité et la croissance de la progéniture était de 50 mg/kg/dose par voie IV tous les deux jours.

Chez les jeunes souris, l'avalglucosidase alfa a été généralement bien toléré après administration pendant 9 semaines à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg toutes les deux semaines par voie IV (~ 2 à 5 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez l'homme à la dose recommandée de 40 mg/kg toutes les deux semaines pour les patients IOPD). Cependant, la dose la plus élevée testée chez les jeunes animaux

n'est pas suffisante pour écarter un risque potentiel pour les patients IOPD à 40 mg/kg sur la base de la marge d'exposition.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Glycine
Mannitol
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 4 ans

Produit reconstitué

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C - 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement pour la dilution, les durées et les conditions de conservation avant dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C - 8 °C.

Produit dilué

Après dilution, la stabilité physico-chimique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml pendant 24 heures entre 2 °C - 8 °C, suivi par 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion. Utiliser des techniques aseptiques.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C - 8 °C, suivies de 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en élastomère), avec sertissage (aluminium) et un capuchon amovible.

Chaque boîte contient 1, 5, 10 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons sont à usage unique exclusivement.

Reconstitution

Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids individuel du patient et de la dose recommandée de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.
Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (en mg). Dose du patient (en mg) divisée par 100 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une fraction, arrondissez au nombre entier supérieur.
Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose du patient (320 mg). 320 mg divisés par 100 mg/flacon = 3,2 flacons ; il faut donc reconstituer 4 flacons.
Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose du patient (640 mg). 640 mg divisés par 100 mg/flacon = 6,4 flacons ; il faut donc reconstituer 7 flacons.
2. Sortir du réfrigérateur le nombre requis de flacons nécessaires à la perfusion et les mettre de côté pendant environ 30 minutes pour qu'ils atteignent la température ambiante.
3. Reconstituer chaque flacon en injectant lentement 10,0 ml d'eau pour préparations injectables (ppi) dans chaque flacon. Chaque flacon permet d'obtenir 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Éviter tout impact violent de l'eau ppi sur la poudre et éviter la formation de mousse. Cette opération s'effectue par l'ajout lent, goutte à goutte, de l'eau ppi à l'intérieur du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. Incliner et rouler doucement chaque flacon pour dissoudre la poudre lyophilisée. Ne pas retourner, tourbillonner ou agiter.
4. Effectuer immédiatement un examen visuel des flacons reconstitués pour détecter la présence de particules et de coloration anormale. Si, à l'inspection immédiate, des particules sont observées ou si la solution a une coloration anormale, le médicament reconstitué ne doit pas être utilisé. Laisser la solution se dissoudre.

Dilution

5. La solution reconstituée doit être diluée dans une solution de glucose à 5 %, à une concentration finale de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml. Voir le Tableau 6 pour le volume total de perfusion recommandé en fonction du poids du patient.
6. Prélever lentement le volume de solution reconstituée de chaque flacon (calculé en fonction du poids du patient).
7. Ajouter la solution reconstituée lentement et directement dans la solution de glucose à 5 %. Éviter la formation de mousse ou l'agitation de la poche de perfusion. Éviter l'introduction d'air dans la poche de perfusion.
8. Retourner ou masser délicatement la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter.
9. Pour éviter l'administration de particules introduites par inadvertance lors de la préparation de la dose IV, il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne à faible liaison protéique, de 0,2 µm pour administrer Nexviadyme. Une fois la perfusion terminée, rincez la tubulure de perfusion avec une solution de glucose à 5 %.
10. Ne pas perfuser Nexviadyme dans la même ligne intraveineuse que d'autres médicaments.

Tableau 6 - Volumes de perfusion intraveineuse prévus pour l'administration de Nexviadyme en fonction du poids du patient à la dose de 20 et 40 mg/kg

Plage de poids du patient (kg)	Volume total de perfusion pour 20 mg/kg (ml)	Volume total de perfusion pour 40 mg/kg (ml)
1,25 à 5	50	50
5,1 à 10	50	100
10,1 à 20	100	200
20,1 à 30	150	300
30,1 à 35	200	400
35,1 à 50	250	500
50,1 à 60	300	600
60,1 à 100	500	1000
100,1 à 120	600	1200
120,1 à 140	700	1400
140,1 à 160	800	1600
160,1 à 180	900	1800
180,1 à 200	1000	2000

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgique

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Nexviadyme dans chaque Etat membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec

l'autorité nationale compétente. Le programme éducationnel a pour but de mieux faire connaître le service d'immunosurveillance et de favoriser l'administration correcte et sûre du produit à domicile. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque Etat membre dans lequel Nexviadyme est commercialisé, tous les professionnels de santé (PDS) qui sont habilités à prescrire, dispenser et administrer Nexviadyme reçoivent le matériel éducationnel suivant qui sera diffusé par les organismes professionnels :

- Le guide à destination des professionnels de santé (PDS) concernant le service d'immunosurveillance et
- Le guide de perfusion à domicile destiné aux PDS

Le guide destiné aux professionnels de santé concernant le service d'immunosurveillance doit contenir les éléments clés suivants :

- Recommandations en matière de tests :
 - Le prélèvement d'un échantillon de sérum avant la première perfusion est fortement incité.
 - Les titres d'immunoglobulines G (IgG) doivent être régulièrement contrôlés et un dosage des anticorps anti-médicament (AAM) IgG doit être envisagé si les patients ne répondent pas au traitement.
 - Les patients traités peuvent faire l'objet d'une recherche d'anticorps inhibiteurs s'ils présentent une diminution du bénéfice clinique malgré la poursuite du traitement par Nexviadyme.
 - Des tests immunologiques axés sur les événements indésirables, incluant les IgG et les immunoglobulines E (IgE) AAM, doivent être envisagés pour les patients présentant un risque de réaction allergique ou une réaction anaphylactique à Myozyme (alglucosidase alfa) antérieure.
 - Des tests immunologiques axés sur les événements indésirables doivent également être envisagés chez les patients qui présentent des réactions associées à la perfusion (RAP) modérées/sévères ou récurrentes évoquant des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques.
- Modalités pratiques du service de tests et détails des contacts :
 - Description des services concernant les tests proposés : tests disponibles, indication pour les tests, type d'échantillon, fréquence des tests, temps de prélèvement.
 - Procédure de test : diagramme résumant les principales étapes pour les PDS ayant recours au Specialty testing services.

Le guide de perfusion à domicile destiné aux PDS constituant le document de formation pour les PDS qui réaliseront la perfusion à domicile doit contenir les éléments clés suivants :

- Exigences et organisation de la perfusion à domicile, dont l'équipement, la prémédication et les traitements d'urgence.
- Détails sur la préparation et l'administration de Nexviadyme, incluant toutes les étapes de préparation, reconstitution, dilution et administration.
- Evaluation médicale du patient avant l'administration de la perfusion à domicile.
- Informations sur les signes et symptômes liés aux réactions associées à la perfusion et les actions recommandées pour la gestion des EI lorsque les symptômes apparaissent.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nexviadyme 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
avalglucosidase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'avalglucosidase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Glycine
Mannitol
Polysorbate 80

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon
5 flacons
10 flacons
25 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Nexviadyme 100 mg, poudre pour solution à diluer
avalglucosidase alfa
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

Sanofi B.V.-NL

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Nexviadyme 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion avalglucosidase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nexviadyme et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Nexviadyme
3. Comment Nexviadyme est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Nexviadyme
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nexviadyme et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Nexviadyme

Nexviadyme contient une enzyme artificielle appelée avalglucosidase alfa – qui peut se substituer à l'enzyme naturelle appelée alpha-glucosidase acide (GAA) qui est en quantité insuffisante chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe.

Dans quel cas Nexviadyme est-il utilisé

Nexviadyme est utilisé pour traiter les patients de tous âges qui ont un diagnostic de maladie de Pompe.

Les personnes atteintes de la maladie de Pompe présentent de faibles niveaux de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA). Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les niveaux de glycogène (un type de glucides) dans le corps. Le glycogène fournit de l'énergie à l'organisme, mais dans la maladie de Pompe, des niveaux élevés de glycogène s'accumulent dans différents muscles et les endommagent. Le médicament remplace l'enzyme manquante afin que l'organisme puisse réduire l'accumulation de glycogène.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Nexviadyme

N'utilisez jamais Nexviadyme

Si vous avez présenté des réactions allergiques (hypersensibilité) mettant en jeu le pronostic vital à l'avalglucosidase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) et que ces réactions surviennent à nouveau après avoir arrêté puis repris le médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Nexviadyme.

Adressez-vous à votre médecin immédiatement si le traitement par Nexviadyme entraîne :

- des réactions allergiques, dont l'anaphylaxie (une réaction allergique sévère) – voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » ci-dessous pour les symptômes
- Réactions associées à la perfusion pendant l'administration du médicament ou dans les quelques heures suivant l'administration – voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » ci-dessous pour les symptômes

Informez également votre médecin si vous avez un gonflement des jambes ou un gonflement généralisé de votre corps. Votre médecin décidera si la perfusion de Nexviadyme doit être arrêtée et il vous donnera un traitement médical approprié. Votre médecin décidera également si vous pouvez continuer à recevoir avalglucosidase alfa.

Autres médicaments et Nexviadyme

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Il n'existe aucune information concernant l'utilisation de Nexviadyme chez la femme enceinte. Ne prenez pas Nexviadyme pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous le recommande spécifiquement. Vous et votre médecin devez décider si vous pouvez utiliser Nexviadyme si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nexviadyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, pression artérielle basse et somnolence ayant été rapportées comme réactions associées à la perfusion, cela peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines le jour de la perfusion.

3. Comment Nexviadyme est administré

Nexviadyme vous sera administré sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de la maladie de Pompe.

On peut vous donner d'autres médicaments avant l'administration de Nexviadyme, pour réduire certains effets indésirables. Ces médicaments comprennent un antihistaminique, un stéroïde et un médicament (tel que le paracétamol) pour faire baisser la fièvre.

La dose de Nexviadyme que vous recevrez est basée sur votre poids corporel et vous sera administrée une fois toutes les deux semaines.

- La posologie recommandée de Nexviadyme est de 20 mg/kg de poids corporel.

Perfusion à domicile

Votre médecin peut envisager les perfusions de Nexviadyme à domicile si vous tolérez bien vos perfusions. Si vous présentez un effet indésirable pendant une perfusion de Nexviadyme, le membre du personnel de perfusion à domicile peut arrêter la perfusion et instaurer un traitement médical approprié.

Instruction pour une utilisation correcte

Nexviadyme est administré par injection dans une veine (perfusion intraveineuse). Il est fourni au professionnel de santé sous forme de poudre qui sera mélangée à de l'eau stérile et diluée avec du glucose avant d'être administrée.

Si vous avez reçu plus de Nexviadyme que vous n'auriez dû

Un débit de perfusion de Nexviadyme trop élevé peut entraîner des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Nexviadyme

Si vous avez manqué une perfusion, veuillez contacter votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de prendre Nexviadyme

Adressez-vous à votre médecin, si vous souhaitez arrêter votre traitement par Nexviadyme. Les symptômes de votre maladie peuvent s'aggraver si vous arrêtez le traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Des effets indésirables sont principalement survenus pendant que les patients recevaient la perfusion de Nexviadyme ou peu de temps après.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous avez une réaction associée à la perfusion ou une réaction allergique.

Votre médecin peut vous donner des médicaments avant la perfusion pour prévenir ces réactions.

Réactions associées à la perfusion

La majorité des réactions associées à la perfusion sont légères à modérées. Les symptômes liés aux réactions associées à la perfusion comprennent gêne thoracique, pression artérielle augmentée, rythme cardiaque augmenté, frissons, toux, diarrhée, fatigue, maux de tête, syndrome grippal, nausées, vomissement, rougeur des yeux, douleur dans les bras et les jambes, rougeur, démangeaison, éruption cutanée et urticaire.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques peuvent inclure des symptômes tels que des difficultés à respirer, pression du thorax, bouffées de chaleur, toux, sensations vertigineuses, nausées, rougeurs sur les paumes et les pieds, démangeaisons des paumes et des pieds, gonflement de la lèvre inférieure et de la langue, faible taux d'oxygène dans le sang et éruption cutanée.

Très fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Hypersensibilité
- Maux de tête
- Nausées
- Démangeaison de la peau
- Eruption cutanée

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Anaphylaxie (réaction allergique sévère)
- Sensation vertigineuse
- Somnolence
- Tremblements
- Sensation de brûlure
- Rougeur des yeux
- Démangeaison des yeux
- Gonflement de la paupière
- Fréquence cardiaque rapide
- Bouffées congestives
- élévation de la pression artérielle
- Pression artérielle basse
- Peau et lèvres devenant bleues

- Bouffées de chaleur
- Teint pâle
- Toux
- Difficultés à respirer
- Irritation de la gorge
- Douleur de la bouche et la gorge
- Diarrhée
- Vomissements
- Gonflement des lèvres
- Gonflement de la langue
- Douleurs abdominales (estomac)
- Douleur abdominale haute (estomac)
- Indigestion
- Urticaire
- Rougeur des mains
- Rougeur de la peau
- Eruption cutanée rouge
- Transpiration excessive
- Eruption cutanée avec démangeaisons
- Plaque cutanée
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires
- Douleur dans les bras ou les jambes
- Douleur au flanc
- Fatigue
- Frissons
- Fièvre
- Gêne thoracique
- Douleurs
- Syndrome pseudo-grippal
- Douleur au point de perfusion
- Faible taux d'oxygène dans le sang
- Faiblesse
- Œdème du visage
- Sensation de froid ou de chaleur

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation des yeux
- Engourdissements ou picotements
- Augmentation du larmolement
- Battements cardiaques supplémentaires
- Respiration rapide
- Gonflement de la gorge
- Engourdissement de la bouche, de la langue ou des lèvres
- Fourmillement de la bouche, de la langue ou des lèvres
- Difficulté à avaler
- Gonflement de la peau
- Décoloration de la peau
- Douleur faciale
- Température augmentée
- Fuite du médicament au niveau des tissus entourant la veine au site de perfusion
- Douleur articulaire au site de perfusion
- Éruption cutanée au site de perfusion
- Réaction au site de perfusion

- Démangeaisons au site de perfusion
- Œdème localisé
- Gonflement des bras et des jambes
- Bruits respiratoires anormaux (sifflement)
- Test sanguin pour l'inflammation positif
- Diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur et à la température
- Gêne buccale (dont sensation de brûlure des lèvres)

Les effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nexviadyme

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Solution reconstituée :

Après reconstitution, l'utilisation immédiate pour dilution est recommandée. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsqu'il est réfrigéré entre 2 et 8 °C.

Solution diluée :

Après dilution, l'utilisation immédiate est recommandée. Le produit dilué peut être conservé pendant 24 heures entre 2 et 8 °C, puis pendant 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nexviadyme

La substance active est l'avalglucosidase alfa. Un flacon contient 100 mg d'avalglucosidase alfa. Après reconstitution, la solution contient 10 mg d'avalglucosidase alfa par ml et après dilution la concentration varie de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml.

Les autres composants sont

- Histidine
- Chlorhydrate d'histidine monohydraté
- Glycine
- Mannitol
- Polysorbate 80

Comment se présente Nexviadyme et contenu de l'emballage extérieur

Avalglucosidase alfa est une poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (100 mg/flacon). Chaque boîte contient 1, 5, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La poudre est blanche à jaune pâle. Après reconstitution, il s'agit d'une solution limpide, incolore à jaune pâle. La solution reconstituée doit être encore diluée.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Magyarország

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 – 0

España

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

Polska

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

France

Sanofi Winthrop Industrie

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Reconstitution

Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids du patient concerné et de la dose recommandée de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.
Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (en mg). Dose du patient (en mg) divisée par 100 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une fraction, arrondissez au nombre entier supérieur.
Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose du patient (320 mg). 320 mg divisés par 100 mg/flacon = 3,2 flacons ; par conséquent, 4 flacons doivent être reconstitués.
Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose du patient (640 mg). 640 mg divisés par 100 mg/flacon = 6,4 flacons ; par conséquent, 7 flacons doivent être reconstitués.
2. Sortir le nombre requis de flacons nécessaires à la perfusion du réfrigérateur et les garder de côté pendant environ 30 minutes pour qu'ils atteignent la température ambiante.
3. Reconstituer chaque flacon en injectant lentement 10,0 ml d'eau pour préparation injectable (ppi) dans chaque flacon.
Chaque flacon permet d'obtenir 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Éviter tout impact violent de l'eau ppi sur la poudre et éviter la formation de mousse. Cela se fait par ajout lent au goutte-à-goutte de l'eau pour injection à l'intérieur du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. Incliner et faire rouler doucement chaque flacon. Ne pas retourner, tourbillonner ou agiter.
4. Procéder à une inspection visuelle immédiate des flacons reconstitués pour détecter la présence de particules et de couleur anormale. Ne pas utiliser si des particules sont observées lors d'une inspection immédiate ou si la solution est de couleur anormale. Laisser la solution se dissoudre.

Dilution

1. La solution reconstituée doit être diluée dans une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml. Voir le Tableau 1 pour le volume de perfusion total recommandé en fonction du poids du patient.
2. Prélever lentement le volume de solution reconstituée de chaque flacon (calculé en fonction du poids du patient).
3. Ajouter lentement et directement la solution reconstituée dans la solution de glucose à 5 %. Éviter de faire mousser ou d'agiter la poche de perfusion. Éviter d'introduire de l'air dans la poche de perfusion.
4. Retourner délicatement la poche de perfusion ou la masser pour mélanger. Ne pas agiter.
5. Afin d'éviter l'administration de particules introduites par inadvertance lors de la préparation de la dose IV, il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm pour administrer Nexviadyme.
Une fois la perfusion terminée, rincer la ligne intraveineuse avec une solution de glucose à 5 %.
6. Ne pas perfuser Nexviadyme dans la même ligne intraveineuse qu'avec d'autres produits.

Tableau 1 : Volumes prévus de perfusion intraveineuse pour l'administration de Nexviadyme par poids de patient à une dose de 20 mg/kg et 40 mg/kg

Plage de poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml) pour 20 mg/kg	Volume total de perfusion (ml) pour 40 mg/kg
1,25 à 5	50	50
5,1 à 10	50	100
10,1 à 20	100	200
20,1 à 30	150	300
30,1 à 35	200	400
35,1 à 50	250	500
50,1 à 60	300	600
60,1 à 100	500	1000
100,1 à 120	600	1200
120,1 à 140	700	1400
140,1 à 160	800	1600
160,1 à 180	900	1800
180,1 à 200	1000	2000

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Perfusion à domicile

La perfusion à domicile de Nexviadyme peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas eu d'antécédent de réactions associées à la perfusion (RAP) modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de passer à des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin traitant. Les comorbidités sous-jacentes du patient et sa capacité à se conformer aux exigences de la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de l'éligibilité du patient pour la perfusion à domicile. Les critères suivants doivent être pris en compte :

- Le patient ne doit pas présenter d'affection concomitante en cours qui, de l'avis du médecin, pourrait affecter la capacité du patient à tolérer la perfusion.
- Le patient est considéré comme médicalement stable. Une évaluation complète doit être effectuée avant l'initiation des perfusions à domicile.
- Le patient doit avoir reçu des perfusions de Nexviadyme depuis plusieurs mois supervisées par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patient atteint de maladie de Pompe que ce soit à l'hôpital ou dans une autre structure adaptée à des soins ambulatoires. La documentation d'un schéma de perfusions bien tolérées sans RAP, ou avec des RAP légères qui ont été contrôlées par une prémédication, est un prérequis pour l'initiation de la perfusion à domicile.
- Le patient doit être volontaire et capable de se conformer aux procédures de perfusion à domicile.
- Un environnement propice, des ressources et des procédures pour les perfusions à domicile, y compris la formation, doivent être établies et disponibles pour le professionnel de santé. Le professionnel de santé doit être disponible à tout moment pendant la durée de la perfusion à domicile et après la perfusion pendant une durée déterminée, en fonction de la tolérance du patient établie lors des perfusions à l'hôpital en amont de la perfusion à domicile.

Si le patient présente des effets indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié initié.

Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'avoir lieu à l'hôpital ou dans un autre cadre approprié pour des soins ambulatoires jusqu'à ce qu'aucun effet indésirable ne survienne. La dose et le débit de perfusion ne doivent pas être modifiés sans l'accord du médecin responsable.