▼ 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 Entnahmevolumen 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, wodurch die bis-M6P-Spiegel erhöht werden.

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.

Siehe Tabelle 1.

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 weiter bestehen, weshalb der behandelnde Arzt mindestens 30 Minuten bis zum Abklingen der Symptome 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 an 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

Tabelle 1: Zeitplan der Infusionsrate

Empfohlene Dosis		Infusionsrate (mg/kg/Stunde)					Ungefähre Dauer (h)
		Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5	
20 mg/kg		1	3	5[a]	7[a]	---	4 bis 5
40 mg/kg	4-stufiger Prozess	1	3	5	7	---	7
	5-stufiger Prozess[b]	1	3	6	8	10[b]	5

[a] Bei Patienten mit einer empfohlenen Dosis von 20 mg/kg und einem Körpergewicht von 1,25 – 5 kg kann eine maximale Infusionsrate von 4,8 mg/kg/Stunde angewendet werden.

[b] Bei IOPD-Patienten, bei denen keine Verbesserung eintritt, wird eine Dosissteigerung auf 40 mg/kg alle zwei Wochen empfohlen. Bei einem Körpergewicht von 1,25 – 5 kg kann eine maximale Infusionsrate von 9,6 mg/kg/Stunde angewendet werden.

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 Herzhypertrophie 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 auch 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 Enzymersatztherapie (*enzyme replacement therapy*, ERT) behandelten Patienten (62 %) 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 Bildung von ADA auftreten. Die Mehrheit der infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen waren leicht oder mittelschwer und mittels klinischer Standardbehandlungen therapierbar. 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 oder den für die EU zuständigen Medizinischen Dienst für Informationen zum Sanofi Service zur Immunüberwachung.

Risiko eines akuten kardiopulmonalen Versagens

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Nexviadyme bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko einer Volumenüberladung 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, ventrikuläre 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 Nexviadyme 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 Nexviadyme während der Schwangerschaft sicher ist oder nicht, können nicht gezogen werden. Nexviadyme 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 Nexviadyme in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen von Nexviadyme auf die Milchbildung oder den gestillten Säugling vor. Schlussfolgerungen darüber, ob die Anwendung von Nexviadyme während der Stillzeit sicher ist oder nicht, können nicht gezogen werden. Nexviadyme 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 Nexviadyme 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

Nexviadyme 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 Nexviadyme behandelten Patienten waren Atemstörung und Schüttelfrost bei 1,4 % der Patienten, und bei jeweils 0,7 % der Patienten traten Kopfschmerzen, Dyspnoe, Hypoxie, Zungenödem, Übelkeit, Pruritus, Urtikaria, Hautverfärbung, Brustkorbbeschwerden, Fieber, erhöhter oder erniedrigter Blutdruck, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Herzfrequenz und erniedrigte Sauerstoffsättigung auf. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 60,6 % der Patienten berichtet, Anaphylaxie bei 2,8 % und infusionsbedingte Reaktionen bei 39,4 % der Patienten. Von den Patienten, die Nexviadyme in klinischen Studien erhielten, beendeten insgesamt 4,9 % dauerhaft die Behandlung. Jeweils 2,8 % der Patienten beendeten die Behandlung aufgrund der folgenden, wahrscheinlich auf Nexviadyme zurückzuführenden Ereignisse: Atemstörung, Brustkorbbeschwerden, Schwindelgefühl, Husten, Übelkeit, Flush, okuläre Hyperämie, Urtikaria und Erythem.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (> 5 %) waren Pruritus (13,4 %), Übelkeit (12 %), Kopfschmerzen (10,6 %), Ausschlag (10,6 %), Urtikaria (8,5 %), Schüttelfrost (7,7 %), Fatigue (7,7 %) und Erythem (5,6 %).

Die aus 4 klinischen Studien (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO und LTS13769/NEO-EXT) gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste insgesamt 142 mit Nexviadyme behandelte Patienten (118 erwachsene und 24 pädiatrische Patienten (ein pädiatrischer Patient wurde direkt in die unverblindete Verlängerungsphase der COMET-Studie aufgenommen)). Die bei mit Nexviadyme behandelten Patienten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der gepoolten Analyse der klinischen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, aufgeführt nach Häufigkeitskategorien: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 2 unten und auf Seite 4.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit Nexviadyme behandelten Patienten in einer gepoolten Analyse klinischer Studien (n = 142)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig Häufig	Überempfindlichkeit Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor Somnolenz Brennen Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich	Okuläre Hyperämie Bindehauthyperämie Augenjucken Augenlidödem Verstärkte Tränensekretion
Herzerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Tachykardie Ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig	Hypertonie Flush Hypotonie Zyanose Hitzewallung Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Husten Dyspnoe Atemstörung Rachenreizung Schmerzen im Oropharynx Tachypnoe Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Übelkeit Diarrhö Erbrechen Geschwollene Lippe Geschwollene Zunge Abdominalschmerz Oberbauchbeschwerden Dyspepsie Orale Hypoästhesie Orale Parästhesie Dysphagie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Pruritus
	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Urtikaria
	Häufig	Erythem
	Häufig	Palmarerythem
	Häufig	Hyperhidrose
	Häufig	Erythematöser Hautausschlag
	Häufig	Ausschlag mit Juckreiz
	Häufig	Hautplaque
	Gelegentlich	Angioödem
	Gelegentlich	Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
	Häufig	Myalgie
	Häufig	Schmerz in einer Extremität
	Häufig	Flankenschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
	Häufig	Schüttelfrost
	Häufig	Brustkorbbeschwerden
	Häufig	Schmerzen
	Häufig	Grippeähnliche Erkrankung
	Häufig	Schmerzen an der Infusionsstelle
	Häufig	Fieber
	Häufig	Asthenie
	Häufig	Gesichtsödem
	Häufig	Kältegefühl
	Häufig	Wärmegefühl
	Häufig	Trägheit
	Gelegentlich	Gesichtsschmerzen
	Gelegentlich	Hyperthermie
	Gelegentlich	Extravasat an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Gelenkschmerzen an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Ausschlag an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Reaktion an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Urtikaria an der Infusionsstelle
	Gelegentlich	Lokalisiertes Ödem
	Gelegentlich	Periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Blutdruck erhöht
	Häufig	Sauerstoffsättigung erniedrigt
	Häufig	Körpertemperatur erhöht
	Gelegentlich	Herzfrequenz erhöht
	Gelegentlich	Atemgeräusch anomal
	Gelegentlich	Komplementfaktor erhöht
	Gelegentlich	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 (*late-onset Pompe disease*) zwischen 16 und 78 Jahren, die bislang keine ERT erhalten hatten, entweder mit 20 mg/kg Nexviadyme (n = 51) oder 20 mg/kg Alglucosidase alfa (n = 49) behandelt. Während der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase von 49 Wochen wurden bei 2 % der mit Nexviadyme und bei 6,1 % der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten 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 Nexviadyme-Gruppe kein Patient die Behandlung dauerhaft abbrach. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %) bei Patienten, die mit Nexviadyme behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Urtikaria und Fatigue.

Von den 95 Patienten, die an der unverblindeten Verlängerungsphase von EFC14028/COMET teilnahmen, setzten 51 Patienten die Behandlung mit Nexviadyme fort und 44 Patienten wechselten von Alglucosidase alfa zu Nexviadyme.

Während der unverblindeten Verlängerungsphase wurden bei 3 (5,8 %) Patienten, die die Behandlung mit Nexviadyme während der gesamten Studie fortsetzten, und bei 3 (6,8 %) Patienten, die zu Nexviadyme wechselten, schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (> 5 %) bei Patienten, die die Behandlung mit Nexviadyme während der gesamten Studie fortsetzten, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Erythem, Pruritus und Urtikaria. Die von Patienten, die auf Nexviadyme umgestellt wurden, am häufigsten (> 5 %) berichteten Nebenwirkungen waren Pruritus, Ausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Fatigue und Urtikaria.

Für den zusätzlichen pädiatrischen Patienten, der direkt in die unverblindete Verlängerungsphase aufgenommen wurde, wurden keine Nebenwirkungen oder infusionsbedingte Reaktionen gemeldet.

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie)
In einer gepoolten Sicherheitsanalyse zeigten 86/142 (60,6 %) Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei 7/142 (4,9 %) Patienten über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten und 4/142 (2,8 %) Patienten über Anaphylaxie. Einige der Überempfindlichkeitsreaktionen waren durch IgE vermittelte Reaktionen. Symptome einer Anaphylaxie waren Zungenödem, Hypotonie, Hypoxie, Atemstörung, Druck auf der Brust, generalisiertes Ödem, generalisiertes Erröten, Wärmegefühl, Husten, Schwindelgefühl, Dysarthrie, Engegefühl im Hals, Dysphagie, Übelkeit, Rötung der Handflächen, Schwellung der Unterlippe, verminderte Atemgeräusche, Rötung der Füße, geschwollene Zunge, juckende Handflächen und Füße und erniedrigte Sauerstoffsättigung. Symptome einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion waren Zungenödem, respiratorische Insuffizienz, Atemstörung, generalisiertes Ödem, Erythem, Urtikaria und Ausschlag.

Infusionsbedingte Reaktionen
In einer gepoolten Sicherheitsanalyse wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 56/142 (39,4 %) Patienten, die in klinischen Studien mit Avalglucosidase alfa behandelt wurden, berichtet. Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 6/142 (4,2 %) der Patienten berichtet, darunter Symptome wie Atemstörung, Hypoxie, Brustkorbbeschwerden, generalisiertes Ödem, Zungenödem, Dysphagie, Übelkeit, Erythem, Urtikaria und erhöhter oder erniedrigter Blutdruck. Bei mehr als 1 Patienten berichtete infusionsbedingte Reaktionen waren Atemstörung, Brustkorbbeschwerden, Dyspnoe, Husten, erniedrigte Sauerstoffsättigung, Rachenreizung, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, geschwollene Lippe, geschwollene Zunge, Erythem, Palmarerythem, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose, Hautplaque, okuläre Hyperämie, Augenlidödem, Gesichtsödem, erhöhter oder erniedrigter Blutdruck, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tremor, Brennen, Schmerzen (inkl. Schmerzen in den Extremitäten, Oberbauchschmerzen, Schmerzen im Oropharynx und Flankenschmerz), Somnolenz, Trägheit, Fatigue, Pyrexie, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Flush, Wärme- oder Kältegefühl, Zyanose und Blässe. 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 schwerwiegenden 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 infusionsbedingten Reaktionen (> 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 Flush (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.

Während der unverblindeten Verlängerungsphase wurden bei 12 (23,5 %) Patienten, die die Behandlung mit Nexviadyme während der gesamten Studie fortsetzten, infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren Übelkeit, Schüttelfrost, Erythem, Pruritus, Pyrexie, Urtikaria, Ausschlag und okuläre Hyperämie. Bei 22 (50 %) Patienten, die auf Nexviadyme umgestellt wurden, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren Pruritus, Kopfschmerzen, Ausschlag, Übelkeit, Schüttelfrost, Fatigue, Urtikaria, Atemstörung, Kältegefühl, Brustkorbbeschwerden, Erythem, erythematöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Hautplaque, Brennen, geschwollene Lippe und geschwollene Zunge. Die Zahl der infusionsbedingten Reaktionen nahm in beiden Gruppen im Laufe der Zeit ab.

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

Bei behandlungsnaiven erwachsenen Patienten wurden infusionsbedingte Reaktionen sowohl bei Patienten beobachtet, die Antikörper gegen das verabreichte Enzym entwickelten (ADA-positiv), als auch bei denen, die keine Antikörper entwickelten (ADA-negativ). 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 (69,2 %) im hohen Antikörper-Spitzentiterbereich ≥ 12.800 lag, während die Inzidenz bei Patienten mit mittleren Antikörpertitern von 1.600 – 6.400 bei 33,3 %, bei Patienten mit niedrigen Antikörpertitern von 100 – 800 bei 14,3 % 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 zwei 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. Einer der pädiatrischen Patienten entwickelte anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

In der klinischen Studie EFC14028/COMET entwickelten 81 von 96 Patienten (84,4 %) ADA. Die Mehrheit der Patienten entwickelte ADA-Titer im niedrigen bis mittleren Bereich, wobei 7 Patienten hohe anhaltende Antikörpertiter (*High Sustained Antibody Titers*, HSAT) gegenüber Nexviadyme aufwiesen. Die Auswertung der ADA-Kreuzreaktivität in Woche 49 zeigte, dass 3 Patienten (5,9 %) Antikörper bildeten, die mit Alglucosidase alfa und Nexviadyme kreuzreagierten. Bei den Patienten mit hohen Titern wurden unterschiedliche Auswirkungen auf PK (Pharmakokinetik), PD (Pharmakodynamik) und Wirksamkeitsmessungen beobachtet, jedoch gab es bei den meisten Patienten keine klinisch signifikante Wirkung von ADA auf die Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 3.

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 zwei pädiatrische Patienten [9 und 16 Jahre alt] 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

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: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB22.

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

	Nexviadyme			
	Nicht mit ERT vorbehandelte Patienten[a]	Bereits zuvor mit ERT behandelte Patienten[b]		
	Avalglucosidase alfa ADA	Avalglucosidase 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
	(n = 62) n (%)	(n = 58) n (%)	(n = 6) n (%)	(n = 16) n (%)
Antikörper zu Therapiebeginn	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Während der Behandlung aufgetretene Antikörper	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Neutralisierende Antikörper (nAk)				
Beide nAk-Typen	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Ausschließlich enzymaktivitätshemmende Ak	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Ausschließlich enzymaufnahmehemmende Ak	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5)

[a] Einschließlich 2 pädiatrischer 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 0,6 – 11,8 Jahre betrug.

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 Verlängerungsphase, in der alle Patienten, die Alglucosidase alfa erhalten hatten, auf Nexviadyme umgestellt und mindestens bis Behandlungswoche 145 weiterbehandelt wurden. Insgesamt traten 95 Patienten in die unverblindete Verlängerungsphase ein (51 aus dem Nexviadyme-Behandlungsarm und 44 aus dem Alglucosidase-alfa-Behandlungsarm). Ein zusätzlicher pädiatrischer Patient wurde direkt in die unverblindete Verlängerungsphase mit Nexviadyme aufgenommen.

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 Nichtunterlegenheitsgrenze 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 für den primären Endpunkt sind in Tabelle 4 zu finden.

Bei Patienten, die nach Woche 49 von Alglucosidase alfa auf Nexviadyme umgestellt wurden, betrug die mittlere Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts der FVC in % des vorhergesagten Normwerts von Woche 49 bis Woche 145 0,81 (1,08) (95 %-KI: –1,32; 2,95). Nach der Umstellung auf Nexviadyme wurde in der Alglucosidase-alfa-Gruppe eine Stabilisierung der FVC in % des vorhergesagten Normwerts mit ähnlichen Werten wie in der Nexviadyme-Gruppe in Woche 145 aufrechterhalten. Bei den Patienten, die weiterhin mit Nexviadyme behandelt wurden, blieb die Verbesserung der FVC in % des vorhergesagten Normwerts im Vergleich zum Ausgangswert erhalten.

Siehe Tabelle 4.

Der zentrale sekundäre Endpunkt der Studie 1 war die Veränderung der innerhalb von 6 Minuten insgesamt zurückgelegten Gehstrecke (6-Minuten-Gehtest, *6 minute walking test*, 6MWT) innerhalb von 12 Monaten (49 Wochen) 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 numerische Verbesserung unter Nexviadyme im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Die Ergebnisse des 6MWT sind in Tabelle 5 zu finden.

Bei den Patienten, die nach Woche 49 von Alglucosidase alfa auf Nexviadyme umgestellt wurden, betrug die mittlere Veränderung des Kleinstquadratmittelwerts der 6MWT (zurückgelegte Strecke in Metern) von Woche 49 bis Woche 145 –2,3 m (10,6), 95 %-KI: –23,2; 18,7. In Woche 145 wurde eine Stabilisierung der 6MWT nach dem Wechsel von der Alglucosidase-alfa-Gruppe zu Nexviadyme beobachtet. Bei den Patienten im Nexviadyme-Arm wurden die Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert aufrechterhalten.

Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren der maximale inspiratorische Druck (*maximum inspiratory pressure*, MIP), maximale exspiratorische Druck (*maximum expiratory pressure*, MEP), Summenwert der Handdynamometrie (*hand-held dynamometry*, HHD), Gesamtscore des Quick-Motor-Function-Tests (QMFT) und SF-12 (gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität, sowohl körperliche als auch mentale Komponenten-Scores). Die Ergeb-

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] Nichtunterlegenheitsgrenze betrug –1,1 %
[c] Überlegenheit nicht erreicht

nisse dieser Endpunkte sind in Tabelle 5 zu finden.

Siehe Tabelle 5.

Bei behandlungsnaiven 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), die bei den Patienten, die die Behandlung mit Nexviadyme fortsetzten, in Woche 145 mit –53,35 % (72,73) erhalten blieb. Bei Patienten, die alle zwei Wochen mit 20 mg/kg Alglucosidase alfa behandelt wurden, betrug die mittlere prozentuale Veränderung (SD) der Hexose-Tetrasaccharide im Urin vom Ausgangswert bis zur Woche 49 –10,8 % (32,33), die nach der Umstellung von Alglucosidase alfa auf Nexviadyme in Woche 145 weiter auf –48,04 % (41,97) zurückging.

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 Normwerts und den 6MWT.

Klinische Studie mit Patienten mit IOPD
Studie 2 (ACT14132/mini-COMET) war eine mehrstufige, unverblindete, multizentrische, multinationale Phase-2-Studie mit wiederholter Dosiserhöhung von Nexviadyme bei pädiatrischen IOPD-Patienten (1 – 12 Jahre), die während der Behandlung mit Alglucosidase alfa entweder ein klinisch abnehmendes oder klinisch suboptimales 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 Nexviadyme alle zwei Wochen erhielten, Kohorte 2 umfasste 5 Patienten, die ein klinisch abnehmendes Ansprechen zeigten und 25 Wochen lang 40 mg/kg Nexviadyme alle zwei Wochen erhielten. 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 weiter 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 zuvor 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 Langzeitwirkung der Behandlung mit Nexviadyme wurde bei 10 Patienten in Woche 49, bei 8 Patienten in Woche 73 und bei 3 Patienten in Woche 97 untersucht. Bei IOPD-Patienten mit zuvor klinischem Fortschreiten der Erkrankung unter Alglucosidase alfa konnte die Wirksamkeit spezifischer Parameter bis zu zwei Jahre aufrechterhalten werden 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 und16 Jahren mit LOPD.

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]	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (–1,64; 10,39)
Maximaler exspiratorischer Druck (MEP) (in % des vorhergesagten Normwerts)[c]	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (–5,61; 10,83)
Summenwerte der Handdynamometrie (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (–26,56; 240,5)
Gesamtscore des Quick-Motor-Function-Tests (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 betrugen 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.

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 Enzymersatztherapie 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 betrugen die mittlere C_{max} und mittlere AUC_{2W} bei einer 4-stündigen i. v. Infusion von 20 mg/kg alle zwei Wochen 273 µg/ml (24 %) bzw. 1.220 µg·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 µg/ml bzw. bei der 40-mg/kg-Dosis zwischen 205 und 403 µg/ml. Die mittlere AUC_{2W} reichte bei der 20-mg/kg-Dosis von 805 bis 923 µg·h/ml bzw. bei der 40-mg/kg-Dosis von 1.720 bis 2.630 µg·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 95,2 % (59 von 62 Patienten), die Nexviadyme erhielten, Antikörper gegen Avalglucosidase alfa. Angesichts der Variabilität des ADA-Ansprechens war bei den Patienten in Woche 49 kein klarer Trend des ADA-Spitzentiters und der Auswirkungen auf die PK erkennbar.

Besondere Patientengruppen

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

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 der Spätresorptionen. 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 auf die 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 sowie 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.) (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)

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 Dauer der Lagerung und die Aufbewahrungsbedingungen 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 Dauer der Lagerung und die Aufbewahrungsbedingungen 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 eingetropft 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 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 Gesamt-Infusionsvolumen 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.

Siehe Tabelle 6.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi 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:
24. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

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

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Tel.: +43 1 80 185-0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Website heruntergeladen werden:

Deutschland

https://mein.sanofi.de/produkte/Nexviadyme

Österreich

url.sanofi.at/rmp

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt