

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bkz Bölüm 4.8. Advers Reaksiyonlar Nasıl Raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Nexviazyme 100 mg İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık flakon 100 mg avalglukozidaz alfa* içerir.

Sulandırıldıktan sonra her bir flakon, mL başına 10 mg avalglukozidaz alfa* nominal konsantrasyonunda toplam 10 mL ekstrakte edilebilir hacim içerir. Sulandırılmış çözelti 0,5 ila 4 mg/mL'lik nihai bir konsantrasyona seyreltilir.

*Avalglukozidaz alfa, yaklaşık 7 heksamannoz yapıyla (her biri iki terminal mannoz-6-fosfat (M6P) parçası içerir) molekül üzerindeki oksitlenmiş siyalik asit kalıntılarına konjüge edilerek bis-M6P seviyelerini artıran bir insan asidi α -glukosidazdır ve Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde (CHO) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Beyaz ila soluk sarı liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NEXVIAZYME, geç başlangıçlı Pompe hastalığı (lizozomal asit alfa-glukosidaz [GAA] eksikliği) olan 1 yaş ve üzerindeki hastaların tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NEXVIAZYME tedavisi, Pompe hastalığı veya diğer kalıtsal metabolik veya nöromusküler hastalıklar konusunda deneyimli bir doktor tarafından yönetilmelidir.

- NEXVIAZYME intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Hastaların vücut ağırlığına göre aşağıdaki şekilde uygulanır:
 - ≥ 30 kg, önerilen doz iki haftada bir 20 mg/kg vücut ağırlığına
 - < 30 kg, önerilen doz iki haftada bir 40 mg/kg vücut ağırlığına
- Önerilen ilk infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon belirtisi yoksa, infüzyon hızı her 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır.

Uygulama şekli:

NEXVIAZYME intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

- NEXVIAZYME kullanılmadan önce sulandırılmalı ve seyreltilmelidir (Bkz.. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler)
- NEXVIAZYME uygulamasından önce antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler ile ön tedavi uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama talimatları

1. NEXVIAZYME'yi uygulamak için, düşük protein bağlı 0,2 mikrometrelik bir hat-içi filtre kullanılması önerilir.
2. İnfüzyon hastanın yanıtına ve konforuna göre belirlenen şekilde, aşamalı olarak uygulanmalıdır.

Önerilen doz 20 mg/kg olduğunda

- *İlk ve sonraki infüzyonlar:* Önerilen başlangıç infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon belirtisi olmazsa, üç basamakta infüzyon hızı 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır: 3 mg/kg/saat, 5 mg/kg/saat ve ardından 7 mg/kg/saat. Daha sonra, infüzyon tamamlanana kadar infüzyon hızı 7 mg/kg/saat olarak sabit tutulur. Toplam infüzyon süresi yaklaşık olarak 4 - 5 saattir.

Önerilen doz 40 mg/kg olduğunda

- *İlk infüzyon:* Önerilen başlangıç infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon belirtisi olmazsa, üç basamakta infüzyon hızı 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır: 3 mg/kg/saat, 5 mg/kg/saat ve ardından 7 mg/kg/saat. Daha sonra, infüzyon tamamlanana kadar infüzyon hızı 7 mg/kg/saat olarak sabit tutulur (dört basamaklı proses). Toplam infüzyon süresi yaklaşık 7 saattir.
- *Sonraki infüzyonlar:* Önerilen başlangıç infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir ve herhangi bir infüzyon ile ilişkili reaksiyon belirtisi olmazsa infüzyon hızı her 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır. Uygulamada, yukarıdaki 4 basamaklı proses veya aşağıdaki 5 basamaklı proses kullanılabilir: 3 mg/kg/saat, 6 mg/kg/saat, 8 mg/kg/saat ve ardından 10 mg/kg/saat. Daha sonra, infüzyon tamamlanana kadar infüzyon hızı 10 mg/kg/saat olarak sabit tutulur. 5 basamaklı proste toplam infüzyon süresi yaklaşık 5 saattir.

3. İnfüzyon tamamlandıktan sonra intravenöz hattı %5 dekstroz enjeksiyonu ile yıkanır.
4. 9 saat içinde kullanılmayan seyreltilmiş ürün atılır.
5. NEXVIAZYME diğer ürünlerle aynı intravenöz hattan uygulanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve/veya infüzyon ile ilişkili reaksiyonlara bağlı doz ve uygulama

değişiklikleri

- Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi dahil) veya şiddetli infüzyon ile ilişkili reaksiyon durumunda, NEXVIAZYME uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Hafif ila orta derece aşırı duyarlılık reaksiyonu veya orta derece infüzyon ile ilişkili reaksiyon durumunda, infüzyonun geçici olarak durdurulması veya infüzyon hızının yavaşlatılması ve uygun tıbbi tedavinin başlatılması düşünülmelidir. Eğer;
 - infüzyonun geçici olarak durdurulmasına rağmen semptomlar devam ederse, o gün için infüzyonu durdurmaya karar vermeden önce semptomların düzelmesi için en az 30 dakika beklenmelidir,
 - semptomlar düzelirse, reaksiyonun meydana geldiği hızın yarısında 30 dakika süreyle infüzyona devam edilir ve ardından infüzyon hızı 15 dakika ila 30 dakika arasında %50 artırılır. Semptomlar tekrar ortaya çıkmazsa, infüzyon hızının reaksiyonun meydana geldiği hıza yükseltilmesi ve hızın kademeli olarak artırılmaya devam edilmesi düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda avalglukozidaz alfa'nın etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda avalglukozidaz alfa'nın etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

NEXVIAZYME ile yapılan klinik çalışmalar, 65 ila 74 yaşları arasında 14 hasta ve 75 yaş ve üzeri 3 hastayı içermiştir. Yaşlı hastalarda önerilen doz, genç yetişkin hastalarda önerilen doz ile aynıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Avalglukozidaz alfa'nın 6 ay ve daha küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. 6 ay ve daha küçük hastalara dair veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaksiyi de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi dahil yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

NEXVIAZYME uygulamasından önce özellikle kardiyak hipertrofisi olan hastalar ve önemli derecede solunum yetmezliği olan hastalar için kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanı dahil olmak üzere uygun tıbbi destek önlemleri hazır bulundurulmalıdır.

Eğer şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi dahil) meydana gelirse, NEXVIAZYME uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonunu (anafilaksi dahil) takiben NEXVIAZYME'nin yeniden uygulanmasının riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalara önerilen dozdan daha düşük bir dozda daha yavaş infüzyon hızları kullanılarak yeniden tedavi uygulanmıştır. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan hastalarda, NEXVIAZYME'ye karşı bir duyarsızlaştırma prosedürü düşünülebilir. NEXVIAZYME'nin yeniden uygulanmasına karar verilirse, son derece dikkatli olunmalı ve uygun resüsitasyon önlemleri mevcut olmalıdır. Hasta infüzyonu tolere ettiğinde, onaylanan doza ulaşmak için doz artırılabilir.

Eğer hafif veya orta derece bir aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, infüzyon hızı yavaşlatılabilir veya infüzyon geçici olarak durdurulabilir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, infüzyonla ilişkili reaksiyonların NEXVIAZYME infüzyonu sırasında ve/veya sonrasındaki birkaç saat içinde herhangi bir zamanda meydana geldiği ve daha yüksek infüzyon hızlarında meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

NEXVIAZYME infüzyonu sırasında altta yatan akut bir hastalığı olan hastaların, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar için daha büyük risk taşıdığı gözlenmiştir. İlerlemiş Pompe hastalığı olan hastalarda, kalp ve solunum fonksiyonlarında bozulma olabilir ve bu da onları infüzyonla ilişkili reaksiyonlardan kaynaklanan ciddi komplikasyon riskine yatkın hale getirebilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon riskini azaltmak için NEXVIAZYME uygulamasından önce antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler verilebilir. Bununla birlikte, ön tedaviyi aldıktan sonra da hastalarda infüzyonla ilişkili reaksiyonlar hala ortaya çıkabilir.

Şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar meydana gelirse, NEXVIAZYME'nin derhal kesilmesi, uygun tıbbi tedavinin başlatılması düşünülmelidir. Şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonların ardından NEXVIAZYME'nin yeniden uygulanmasının yararları ve risklerini göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalara önerilen dozdan daha düşük bir dozda daha yavaş infüzyon hızları kullanılarak yeniden tedavi uygulanmıştır. Hasta infüzyonu tolere ederse, onaylanmış önerilen doza ulaşmak için doz artırılabilir.

Ön tedaviden bağımsız olarak hafif veya orta derece infüzyonla ilişkili reaksiyonlar meydana gelirse, infüzyon hızının azaltılması veya infüzyonun geçici olarak durdurulması semptomları iyileştirebilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İmmünojenisite

Tedaviyle ortaya çıkan anti-ilac antikoru hem daha önce tedavi görmemiş (%95) hem de daha önce tedavi görmüş hastalarda (%49) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları, anti-ilac antikoru gelişmesinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların ve aşırı

duyarlılık reaksiyonlarının çoğu hafif veya orta şiddetli ve standart klinik uygulamalarla yönetilebilir. Klinik çalışmalarda, anti-ilaç antikorlarının gelişimi klinik etkililiği etkilememiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hasta tedaviye yanıt vermezse anti-ilaç antikor testi düşünülebilir. Daha önce alglukosidaz alfaya karşı anafilaktik reaksiyonları olan veya alerjik reaksiyon riski olan hastalarda IgG ve IgE anti-ilaç antikor dahil olmak üzere advers olaya dayalı immünolojik testler düşünülebilir.

Duyarlı hastalarda akut kardiyorespiratuar yetmezlik riski

Aşırı sıvı hacmi yüklemesine duyarlı olan veya altta yatan akut solunum yolu hastalığı olan veya sıvı kısıtlamasının endike olduğu kardiyak ve/veya solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalara Nexvazyme uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, infüzyon sırasında kardiyak veya solunum durumlarında ciddi alevlenme riski altında olabilir. Nexvazyme infüzyonu sırasında uygun tıbbi destek ve izleme önlemleri hazır olmalıdır ve bazı hastalar, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre daha uzun gözlem sürelerine ihtiyaç duyabilir.

Santral venöz kateter yerleştirilmesi için genel anestezi sırasında kardiyak aritmi ve ani ölüm

Kardiyak hipertrofisi olan erken başlangıçlı pompe hastalarında santral venöz kateter yerleştirilmesi veya diğer cerrahi prosedürler için genel anestezi uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak arrest veya ölümle sonuçlanan veya kardiyak resüsitasyon veya defibrilasyon gerektiren ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve bradikardi dahil olmak üzere kardiyak aritmi, kardiyak hipertrofisi olan erken başlangıçlı pompe hastalarında genel anestezi kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.

Takip edilebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla uygulanan ürünün adı ve seri numarası net bir şekilde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Rekombinant bir insan proteini olduğu için avalglukozidaz alfa, sitokrom P450 aracılı ilaç-ilaç etkileşimleri için olası bir aday değildir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon) ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

NEXVIAZYME'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan zararlı etkiler göstermemektedir. Farelerdeki dolaylı fetal etkiler avengeglukozidaz alfa'ya verilen anafilaktik yanıtla ilişkili olarak kabul edilmektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NEXVIAZYME'nin gebelik sırasında kullanımının güvenli olup olmadığı konusunda herhangi bir sonuca varılamaz. NEXVIAZYME gebelik sırasında ancak anneye yönelik potansiyel yararlar, fetus için olanlar da dahil olmak üzere potansiyel risklerden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır ((Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Laktasyon dönemi

NEXVIAZYME'nin insan sütündeki varlığına veya NEXVIAZYME'nin süt üretimi veya anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. NEXVIAZYME'nin emzirme döneminde kullanımının güvenli olup olmadığı konusunda herhangi bir sonuca varılamaz. NEXVIAZYME emzirme döneminde ancak anneye yönelik potansiyel yararlar, emzirilen çocuk için olanlar da dahil olmak üzere potansiyel risklere ağır basıyorsa kullanılmalıdır (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Üreme yeteneği / Fertilite

NEXVIAZYME'nin insan üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin klinik veri yoktur. Hayvan çalışmaları, erkek veya dişi farelerde fertilite üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEXVIAZYME, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkiye sahip olabilir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon olarak baş dönmesi, hipotansiyon ve yorgunluk rapor edildiğinden, infüzyonun yapıldığı gün bu durumun araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Pompe hastalığı popülasyonunda yapılan klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar

Dört klinik çalışmadan elde edilen birleştirilmiş güvenlik analizi (85 aya kadar tedavi ve ortalama 26 ay maruziyet) NEXVIAZYME ile tedavi edilen toplam 141 hastayı (118 yetişkin ve 23 pediatrik hasta) içermiştir.

NEXVIAZYME ile tedavi edilen iki veya daha fazla hastada bildirilen ciddi advers reaksiyonlar solunum güçlüğü, titreme ve ateş olmuştur. Ciddi advers olaylar yetişkin ve pediatrik popülasyonlarda benzer olmuştur.

Klinik alışmalarda NEXVIAZYME ile tedavi edilen toplam 5 hasta advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi tamamen bırakmıştır; bu hastalardan ikisi NEXVIAZYME'yi ciddi bir advers reaksiyon nedeniyle bırakmıştır.

Birleştirilmiş güvenlilik popülasyonda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (>%5) baş ağrısı, ishal, bulantı, yorgunluk, artralji, miyalji, baş dönmesi, raş, kusma, ateş, abdominal ağrı, kaşıntı, eritem, st abdominal ağrı, titreme, öksürük, ürtiker, nefes darlığı, hipertansiyon ve hipotansiyon olmuştur.

Klinik çalışmaların birleştirilmiş güvenlilik analizinde NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmektedir.

Advers reaksiyonların listesi

Advers ilaç reaksiyonları (en az 3 hastada rapor edilen) MedDRA Sistem Organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri řu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Küçük hasta popülasyonu nedeniyle, 2 hastada bildirilen bir advers reaksiyon yaygın olarak sınıflandırılmıştır. Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Konjonktivit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Hipersensitivite

Yaygın: Anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor

Yaygın olmayan: Parestezi, uyku hali

Göz Hastalıkları:

Yaygın: Okuler hiperemi

Yaygın olmayan: Konjonktival hiperemi, gözde kaşıntı, göz yaşında artış

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşıkardi, ventriküler ekstrasistol

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Kızarma, hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın olmayan: Taşıpne, larenks demi, solunum zorluğu, boğazda tahriş

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, diyare, kusma, dudak şişmesi, dilde şişme

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, oral hipoestezi, oral parestezi, disfaji, dispepsi

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın: Prurit, raş, ürtiker, eritem, Palmer eritem,

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, hiperhidroz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Kas krampları, miyalji

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, titreme, göğüste rahatsızlık, ağrı, influenza benzeri hastalık, infüzyon yerinde ağrı,

Yaygın olmayan: Yüzde ağrı, hipertermi, infüzyon bölgesinde ektravazasyon, infüzyon bölgesinde eklem ağrısı, infüzyon bölgesinde raş, infüzyon bölgesinde reaksiyon, infüzyon bölgesinde ürtiker, lokalize ödem, periferel şişme, pireksi, asteni

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında artış, oksijen satürasyonunda azalma

Yaygın Olmayan: Vücut ısısında artış, kalp atış hızında artış, anormal nefes alma, kompleman faktörde artış, bağışıklık kompleks seviyesinde artış

Yukarıdaki liste alglukozidaz alfa'nın KÜB'üne dayalı olarak biyolojik olarak makul bir şekilde avalglukosiz alfa ile ilişkili olduğu düşünülen tedaviyle ilgili advers olayları içerir.

Geç başlangıçlı pompe hastalığı klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar

Karşılaştırmalı bir çalışmada (Çalışma 1), 16 ila 78 yaş arasındaki 100 geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan (enzim replasman tedavisi görmemiş) hasta, açık etiketli bir uzatma periyodunun izlediği 49 hafta boyunca iki haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan 20 mg/kg NEXVIAZYME (n=51) veya 20 mg/kg alglukozidaz alfa (n=49) ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

49 haftalık çift kör aktif kontrollü dönemde, NEXVIAZYME ile tedavi edilen 1 (%2) hastada ve alglukozidaz alfa ile tedavi edilen 3 (%6) hastada ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (>%5) baş ağrısı, yorgunluk, ishal, bulantı, artralji, baş dönmesi, kas ağrısı, kaşıntı, kusma, nefes darlığı, eritem, parestezi ve ürtiker olmuştur.

NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastaların 13'ünde (%25) infüzyon ile ilişkili reaksiyon bildirilmiştir. NEXVIAZYME ile tedavi edilen birden fazla hastada bildirilen infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar hafif ila orta şiddette olmuş ve baş ağrısı, ishal, kaşıntı, ürtiker ve döküntüyü içermiştir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonların hiçbirisi şiddetli olmamıştır. Alglukozidaz alfa ile tedavi edilen 16 (%33) hastada infüzyon ile ilişkili reaksiyon bildirilmiştir. Alglukozidaz alfa ile tedavi edilen birden fazla hastada bildirilen infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar hafif ila şiddetli olmuş ve baş dönmesi, kızarma, nefes darlığı, bulantı, kaşıntı, raş, eritem, titreme ve sıcak basmasını içermiştir. Alglukozidaz alfa ile tedavi edilen iki hastada şiddetli infüzyon ile ilişkili reaksiyon bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Havuzlanmış bir güvenlik analizinde, 60/138 (%43,5) hasta aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır; bunlar arasında şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanan 6/138 (%4,3) hasta ve anafilaksi yaşayan 2/138 (%1,4) hasta bulunmaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından bazılarının IgE aracılı olduğu tespit edilmiştir. Anafilaksi semptomları arasında solunum güçlüğü, göğüste basınç hissi, genel kızarma, öksürük, baş dönmesi, bulantı, avuç içlerinde kızarıklık, alt dudakta şişme, nefes seslerinde azalma, ayaklarda kızarıklık, dilde şişme, avuç içi ve ayaklarda kaşıntı ve oksijen desatürasyonu yer almıştır. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarının semptomları arasında solunum yetmezliği, solunum güçlüğü ve döküntü yer almıştır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

Havuzlanmış bir güvenlik analizinde, klinik çalışmalarda avalglukosidaz alfa ile tedavi edilen hastaların yaklaşık 42/138'inde (%30,4) RTI'ler bildirilmiştir. Hastaların 3/138'inde (%2,2) göğüste rahatsızlık hissi, bulantı ve kan basıncında artış gibi şiddetli IAR'ler bildirilmiştir. Birden fazla hastada titreme, öksürük, diyare, eritem, yorgunluk, baş ağrısı, influenza benzeri hastalık, bulantı, oküler hiperemi, ekstremitelerde ağrı, prurit, döküntü, eritematöz döküntü, taşikardi, ürtiker, kusma, göğüste rahatsızlık, baş dönmesi, hiperhidroz, dudaklarda şişme, oksijen satürasyonunda azalma, ağrı, palmar eritem, dilin şişmesi ve tremor içeren IAR'ler bildirilmiştir. IAR'lerin çoğunluğu hafif ila orta düzey olarak değerlendirilmiştir.

Karşılaştırmalı EFC14028/COMET çalışmasında, avalglukosidaz alfa grubunda daha az LOPD hastası, alglukosidaz alfa grubuna (16/49 [%32,7]) kıyasla en az 1 IAR (13/51 [%25,5]) bildirmiştir. Avalglukosidaz alfa grubundaki hastalarda şiddetli IAR'ler bildirilmemiştir ve alglukosidaz alfa grubundaki 2 hastada (baş dönmesi, görme bozukluğu, hipotansiyon, dispne, soğuk terleme ve titreme) bildirilmiştir. Avalglukosidaz alfa grubunda en sık bildirilen TEAE'ler (2 hastanın üzerinde) prurit (%7,8) ve ürtiker (%5,9) iken, alglukosidaz alfa grubunda bulantı (%8,2), prurit (%8,2) ve kızarma (%6,1) olmuştur. 7 hastada (%13,7) bildirilen IAR'lerin çoğunluğu avalglukosidaz alfa grubunda hafif düzeydedir ve alglukosidaz alfa grubunda 10 (%20,4) hastada görülmüştür.

İmmünojenisite

NEXVIAZYME ile tedavi edilen Pompe hastalığı olan hastalarda avalglukosidaz alfaya karşı ADA yanıtının insidansı Tablo 1'de gösterilmiştir. Serokonversiyona kadar geçen medyan süre 8,3 haftadır.

Daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalarda, IAR oluşumu hem ADA pozitif hem de ADA negatif hastalarda gözlemlenmiştir. Daha yüksek IgG ADA titreleri ile IAR ve aşırı duyarlılık insidansında artış gözlemlenmiştir. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda, ADA titrelerinin artmasıyla birlikte IAR insidansında da bir artış eğilimi gözlemlenmiştir; IAR'lerin en yüksek insidansı (%61,5), 1.600-6.400 arasında orta ADA titresine sahip hastalarda %17,2'lik insidans, 100-800 arasında düşük ADA titresine olanlarda %7,1'lik insidans ve ADA negatif olanlarda %33,3 insidansa kıyasla, 12.800 ve üzerindeki yüksek ADA pik titresine aralığında bildirilmiştir. Enzim replasman tedavisi (ERT) deneyimi olan yetişkin hastalarda, tedaviyle ortaya çıkan ADA'yı geliştiren hastalarda IAR ve aşırı duyarlılığın oluşumu, ADA negatif olan hastalara göre daha yüksekti. Daha önce tedavi görmemiş bir (1) hasta ve tedavi deneyimi olan 1 hastada anafilaksi gelişmiştir. ADA pozitif ve negatif durumu olan pediatrik hastalar arasında IAR'lerin oluşumu benzerdir. Pediatrik hastalarda anafilaktik reaksiyon gelişmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

EFC14028/COMET klinik çalışmasında 2 hasta, NEXVIAZYME'e karşı gelişen Yüksek Kalıcı Antikor Titreleri (HSAT) bildirmiştir ancak bu, etkililik kaybıyla ilişkilendirilmemiştir. ADA çapraz reaktivite çalışmaları, hastaların çoğunluğunun alglukosidaz alfaya karşı çapraz reaktif antikorlar ürettiğini göstermiştir. 49. haftada 3 (%5,9) hastada NEXVIAZYME'ye özgü antikorlar tespit edilmiştir. ADA etkililik ölçümlerini etkilemezken, öncelikle yüksek titreli hastalarda farmakokinetik ve farmakodinamik üzerinde sınırlı etkiler gözlemlenmiştir.

Tablo 1 Pompe hastalığı olan hastalarda anti-avalglukozidaz alfa antikorlarının insidansı

	NEXVIAZYME				Alglukosidaz alfa	
	Daha önce tedavi görmemiş hastalar Avalglukosidaz alfa ADA ^a	Tedavi deneyimi olan hastalar ^b Avalglukosidaz alfa ADA			Primer analiz periyodunda - Alglukosidaz alfa ADA	
	Yetişkinler İki haftada bir 20 mg/kg	Yetişkinler İki haftada bir 20 mg/kg	Pediyatrik İki haftada bir 20 mg/kg	Pediyatrik İki haftada bir 40 mg/kg	Yetişkinler İki haftada bir 20 mg/kg	Pediyatrik İki haftada bir 20 mg/kg — Her hafta 40 mg/kg
	(N=61) N (%)	(N=55) N (%)	(N=6) N (%)	(N=10) N (%)	(N=48) N (%)	(N=6) N (%)
Başlangıçta ADA	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)	1 (10)	2 (4,2)	3 (50)
Tedaviyle ortaya çıkan ADA	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,7)	5 (50)	46 (95,8)	3 (50)
Nötralize edici antikor						
Her iki NAb türü	13 (21,1)	2 (3,6)	0	0	ND ^c	ND ^c
Enzim aktivitesinin inhibisyonu, yalnızca	4 (6,6)	8 (14,5)	0	0	4 (8,3)	2 (33,3)
Enzim alımının inhibisyonu, yalnızca	10 (16,4)	8 (14,5)	0	0	0 (39,6)	0

^aBir pediyatrik hastayı içermektedir.

^bTedavi deneyimi olan hastalar, klinik çalışma öncesinde veya sırasında yetişkin hastalar için 0,9-9,9 yıl ve pediyatrik hastalar için 0,5-11,7 yıl aralığında alglukosidaz alfa tedavisi almıştır.

^cBelirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda (1-12 yaş arası (ortalama yaş 6,8) IOPD'li 19 pediyatrik hasta ve LOPD'li 16 yaşında bir pediyatrik hasta) yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları yetişkinlerde bildirilenlere benzerdir.

Şüpheli Advers Reaksiyonların Raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

NEXVIAZYME ile doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bir klinik çalışmada, pediatrik hastalara her 2 haftada bir vücut ağırlığına göre 40 mg/kg'a kadar dozlar verilmiş ve daha yüksek dozların ardından herhangi bir spesifik belirti ve semptom saptanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Sindirim Sistemi ve Metabolizma Ürünleri, enzimler
ATC kodu: A16AB22

Etki Mekanizması

Pompe hastalığı (aynı zamanda tip II glikojen depo hastalığı, asit maltaz eksikliği ve tip II glikojenez olarak da bilinir), çeşitli dokularda intralizozomal glikojen birikimine neden olan lizozomal enzim asit α -glukosidaz (GAA) eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal bir glikojen metabolizması bozukluğudur.

Avalglukozidaz alfa, eksojen bir GAA kaynağı sağlar. Avalglukozidaz alfa'daki M6P, yüksek afinite ile hücre yüzeyindeki M6P reseptörlerine bağlanmaya aracılık eder. Bağlandıktan sonra internalize olur ve lizozomlara taşınarak burada artan GAA enzimatik aktivitesi ile sonuçlanan proteolitik bölünmeye uğrar. Avalglukozidaz alfa daha sonra glikojenin parçalanmasında enzimatik aktivite sergiler.

Farmakodinamik etkiler

Pompe hastalığı olan hastalarda, fazla glikojen, daha sonra idrarla atılan heksoz tetrasakarite (Hex4) bozunur. Üriner Hex4 testi, ana bileşeni olan glukoz tetrasakariti (Glc4) ölçer. Klinik çalışmalarda, NEXVIAZYME ile tedavi, Pompe hastalığı olan hastalarda idrar Glc4 konsantrasyonlarında (idrar kreatinin ile normalize edilmiş ve mmol Glc4/mol kreatinin olarak rapor edilmiştir) azalma ile sonuçlanmıştır.

Karşılaştırmalı bir çalışmada (Çalışma 1), başlangıç ortalama idrar Glc4 konsantrasyonu, daha önce tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa tedavi gruplarında sırasıyla 12.7 mmol/mol ve 8.7 mmol/mol olmuştur. Başlangıçtan 49. haftaya kadar idrar Glc4 konsantrasyonlarındaki ortalama % değişiklik (SD), NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa tedavi gruplarında sırasıyla -%54 (24) ve -%11 (32) olmuştur.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Geç başlangıçlı Pompe hastalarında yapılan klinik çalışma

Karşılaştırmalı, randomize, çift kör, çok uluslu, çok merkezli bir çalışmada (Çalışma 1 (NCT02782741)), daha önce tedavi görmemiş 100 geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastada NEXVIAZYME'nin etkinlik ve güvenliliği alglukozidaz alfa ile karşılaştırılmıştır. Hastalar, 49 hafta boyunca iki haftada bir intravenöz olarak uygulanan 20 mg/kg NEXVIAZYME veya alglukozidaz alfa almak üzere başlangıçtaki zorlu vital kapasite (FVC), cinsiyet, yaş ve ülkeye dayalı olarak 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışma, alglukozidaz alfa kolundaki

hastaların NEXVIAZYME tedavisine geçirildiği 5 yıla kadar açık etiketli, uzun süreli bir takip aşamasını içermiştir. 52'si erkek olan randomize edilen 100 hasta için başlangıçtaki medyan yaş 49 (aralık: 16 -78), başlangıçtaki medyan vücut ağırlığı 76.4 kg (aralık: 38 - 139 kg), tanıdan itibaren geçene medyan süre 6.9 ay (aralık: 0.3 – 328,4 ay), tanı zamanındaki medyan yaş 46.4 (aralık: 11 - 78), başlangıçtaki medyan FVC (% öngörülen) %62.1 (aralık: %32 85) ve başlangıçtaki medyan 6 Dakika Yürüme Testi (6MWT) 388.9 metre (aralık: 118 - 630 metre) olmuştur.

Çalışma 1'de 49 haftalık aktif kontrollü periyotta kullanılan sonlanım noktaları ve elde edilen sonuçlar

Çalışma 1'in birincil sonlanım noktası, başlangıçtan 49. haftaya kadar dik pozisyonda FVC'deki (% öngörülen) değişiklik olmuştur. 49. haftada, NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa ile tedavi edilen hastalar için FVC'deki (%öngörülen) en küçük kareler (LS) ortalama değişimi sırasıyla %2.9 ve %0.5 olmuştur. Tahmini tedavi farkı, NEXVIAZYME lehine %2.4 olmuştur (%95 GA: -0.1, 5.0) (bkz. Tablo 2). Şekil 1, 49. haftaya kadar tedavi grubuna göre zaman içinde FVC'de başlangıca göre (% öngörülen) LS ortalama değişikliğini göstermektedir.

Tablo 2 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda dik pozisyonundaki FVC (% öngörülen) sonuçlarının özeti (Çalışma 1)*

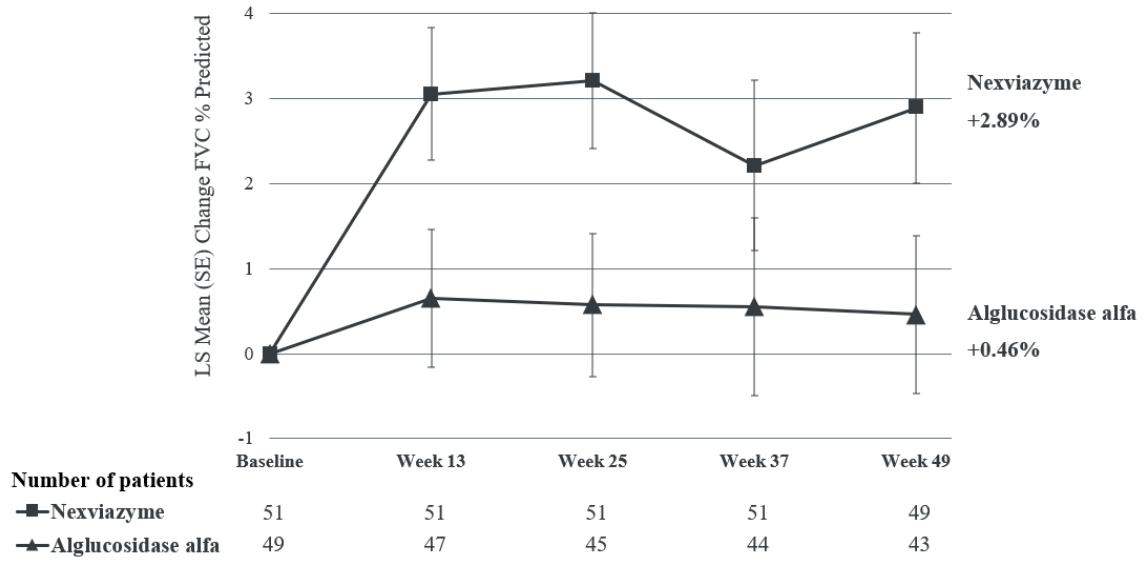
		NEXVIAZYME (n=51)	Alglukozidaz alfa (n=49)
Tedavi öncesi başlangıç	Ortalama (SD)	62,5 (14.4)	61,6 (12,4)
49. hafta	Ortalama (SD)	65,5 (17,4)	61.2 (13,5)
Başlangıçtan 49. haftaya kadar tahmin edilen değişim	LS ortalama (SE)	2,9† (0,9)	0.5† (0,9)
Başlangıçtan 49. haftaya kadar değişimde gruplar arasında tahmin edilen fark	LS ortalama (%95 CI)	2,4†‡ (-0,1, 5,0)	

* Randomize edilen tüm hastalar

† Sabit etkiler olarak başlangıçtaki FVC (% öngörülen, sürekli olarak), cinsiyet, başlangıçtaki yaş, tedavi grubu, vizit ve vizite göre tedavi etkileşim terimi dahil olmak üzere tekrarlanan ölçümler için karma bir model (MMRM) kullanılarak tahmin edilmiştir.

‡ %1.1 eşitsizlik marjı (p=0.0074). NEXVIAZYME alglukozidaz alfaya göre istatistiksel üstünlük sağlamamıştır (p=0.06)

Şekil 1 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda zaman içinde dik pozisyondaki FVC (% öngörülen) sonuçlarında başlangıca göre LS ortalama değişim grafiği (Çalışma 1)*



* Randomize edilen tüm hastalar

Çalışma 1'in temel ikincil sonlanım noktası, başlangıçtan 49. haftaya kadar 6 dakikada (6 Dakika Yürüme Testi, 6MWT) yürünen toplam mesafedeki değişim olmuştur. 49. haftada, NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa ile tedavi edilen hastalar için 6MWT'de başlangıca göre LS ortalama değişim sırasıyla 32,2 metre ve 2,2 metre olmuştur. Tahmini tedavi farkı, NEXVIAZYME lehine 30 metre olmuştur (%95 GA: 1,3, 58,7) (Tablo 3). Şekil 2, tedavi grubuna göre zaman içinde 6MWT mesafesinde başlangıca göre LS ortalama değişimi göstermektedir.

Tablo 3 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda 6-Dakikalık Yürüme Testi özet sonuçları (Çalışma 1)*

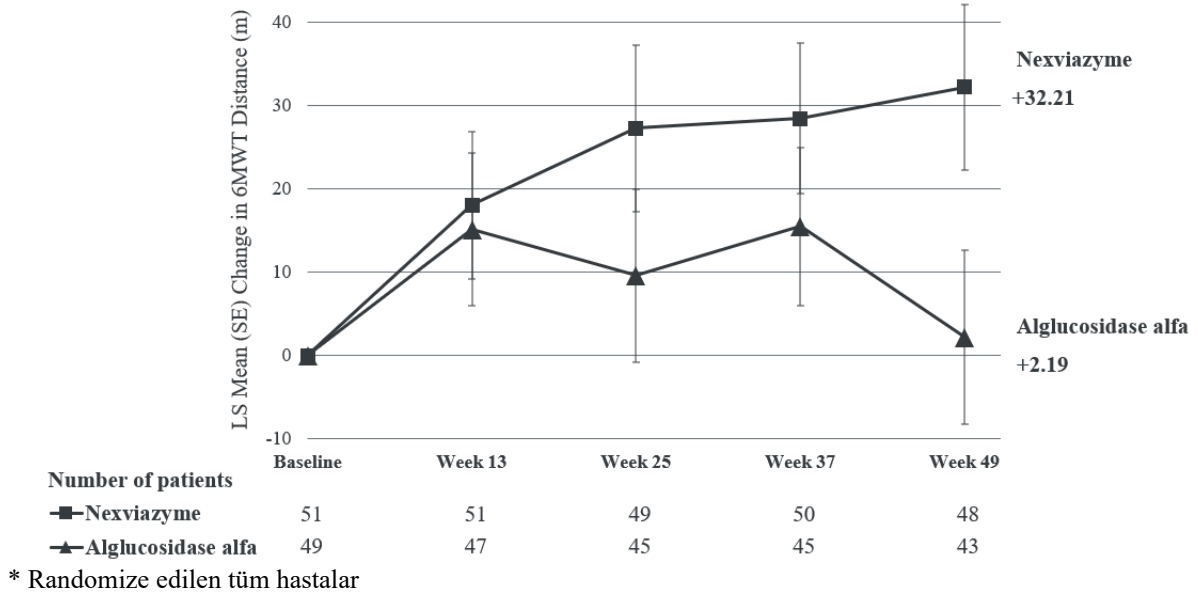
		NEXVIAZYME (n=51)	Alglukozidaz Alfa (n=49)
Tedavi öncesi başlangıç	Ortalama (SD)	399,3 (110,9)	378,1 (116,2)
49. hafta	Ortalama (SD)	441,3 (109,8)	383,6 (141,1)
Başlangıçtan 49. haftaya kadar tahmin edilen değişim	LS ortalama (SE)	32,2† (9,9)	2,2† (10,4)
Başlangıçtan 49. haftaya kadar değişimde gruplar arasında tahmin edilen fark	LS ortalama (%95 CI)	30,0†‡ (1,3, 58,7)	

* Randomize edilen tüm hastalar

† Sabit etkiler olarak başlangıçtaki FVC (% öngörülen), başlangıçtaki 6MWT (metre olarak yürünen mesafe), başlangıçtaki yaş, cinsiyet, tedavi grubu, vizit ve vizite göre tedavi etkileşim terimi için 6MWT mesafesi ayarlaması için MMRM modeli.

‡ Multiplisite ayarlaması olmadan nominal düzeydeki p değeri (p=0.04).

Şekil 2 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda zamanla 6MWT (metre olarak yürünen mesafe) sonuçlarında başlangıca göre LS ortalama değişim grafiği (Çalışma 1)*



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Avalglukozidaz alfa maruziyeti, 5 ila 20 mg/kg aralığında (≥ 30 kg vücut ağırlığına sahip geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalar için önerilen dozun 0.25 ila 1 katı veya <30 kg vücut ağırlığına sahip geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastaları için önerilen dozun 0.125 ila 0.5 katı) artan dozlarla yaklaşık olarak orantısal bir şekilde artış gösterir. İki haftada bir doz uygulamasını takiben birikim gözlenmemiştir.

Emilim

<30 kg vücut ağırlığına sahip geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda iki haftada bir 20 mg/kg intravenöz NEXVIAZYME infüzyonunu takiben, 1. haftada ve 49. haftada avalglukozidaz alfa'nın ortalama $\pm$ SD plazma Cmaks değeri sırasıyla 259 ± 72 mcg/mL ve 242 ± 81 mcg/mL; 1. haftada ve 49. haftada avalglukozidaz alfa'nın ortalama $\pm$ SD plazma EAA (eğri altında kalan alan) değeri ise sırasıyla 1290 ± 420 mcg·h/mL ve 1250 ± 433 mcg·h/mL olmuştur. İki haftada bir 40 mg/kg NEXVIAZYME intravenöz infüzyonunu takiben <30 kg vücut ağırlığına sahip hastaların da benzer EAA değerlerine sahip olması beklenmektedir.

Dağılım

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda avalglukozidaz alfa'nın dağılım hacmi 3,4 L olmuştur.

Metabolizma/Biyotransformasyon

Avalglukozidaz alfa'nın metabolik yolağı karakterize edilmemiştir. Avalglukozidaz alfa'nın protein kısmının, katabolik yollar vasıtasıyla küçük peptitlere ve amino asitlere metabolize edilmesi beklenir.

Eliminasyon

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda ortalama avalglukozidaz alfa plazma eliminasyon yarı ömrü 1.6 saat olmuştur. Ortalama avalglukozidaz alfa klirensi ise 0.9 L/saat olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Avalglukosidaz alfaya maruziyeti, dozla orantılı olarak LOPD hastalarında 5 ila 20 mg/kg arasında ve IOPD hastalarında 20 ila 40 mg/kg arasında artmıştır. İki haftada bir yapılan dozlamanın ardından herhangi bir birikim gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Anti-ilaç antikörlerin farmakokinetik üzerine etkileri

İki haftada bir 20 mg/kg NEXVIAZYME alan daha önce tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalar arasında hastaların %96'sında (49/51) tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikoru (ADA) gelişmiştir. ADA-negatif iki hastadaki maruziyet (EAA), ADA gelişen hastalardaki aralığın içinde olmuştur. ADA geliştiren hastalar arasında medyan EAA, ADA'nın titre değerleri ve nötralizan aktivitelerinden bağımsız olarak 1. hafta ile 49. hafta arasında benzer olmuştur. Sürekli yüksek pik ADA titreleri (>12.800) olan hastalarda infüzyon ile ilişkili reaksiyon insidansında artış gözlenmiştir

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, 1 ila 78 yaş arası Pompe hastalığı olan hastalarda, yaş ve cinsiyetin avalglukozidaz alfa'nın farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 1 ila 12 arasında değişen, Pompe hastalığı olan 16 pediyatrik hastada, iki haftada bir dört saatlik 20 mg/kg NEXVIAZYME intravenöz infüzyonunun ve iki haftada bir yedi saatlik 40 mg/kg NEXVIAZYME intravenöz infüzyonunun ardından ortalama C_{max} değeri sırasıyla 175 ila 189 mcg/mL ve 250 ila 403 mcg/mL arasında olmuştur. Ortalama EAA_{last} iki haftada 20 mg/kg için 805 ila 923 mcg·s/mL ve iki haftada bir 40 mg/kg için 1720 ila 2630 mcg·s/mL arasında olmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda avalglukozidaz alfa'nın farmakokinetikleri çalışılmamıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyon bozukluğunun avalglukozidaz alfa'nın farmakokinetikleri üzerine etkisi ile ilgili yasal çalışma yürütülmemiştir. Hafif böbrek yetmezliği olan 6 hasta (glomerüler filtrasyon hızı: 60 ila 89 ml/dak; başlangıçta) dahil olmak üzere, 20 mg/kg alan 75 geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastadan elde edilen verilerin bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, böbrek yetmezliğinin avalglukozidaz alfa maruziyeti üzerine önemli bir etkisi görülmedi.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvanlarda avalglukozidaz alfa ile karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için uzun dönemli çalışmalar veya mutajenik potansiyeli değerlendirmek için çalışmalar yapılmamıştır.

İki günde bir 50 mg/kg'a kadar olan dozlarda intravenöz avalglukozidaz alfa uygulaması (maruziyet değerlendirilmemiştir), erkek veya dişi farelerde fertilite üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir.

Farelerde yapılan bir embriyo-fetal toksisite çalışmasında, 6 ila 15. gebelik günlerinde avalglukozidaz alfa uygulaması, en yüksek 50 mg/kg/gün dozunda immünolojik yanıtla (bir anafilaktoid yanıt dahil) ilişkili maternal toksisite oluşturmuştur. Bu doz ayrıca implantasyon sonrası kaybın artmasına ve ortalama sayıda geç rezorpsiyona neden olmuştur. Avalglukozidaz alfa farelerde plasentayı geçmez, bu durum embriyo-fetal etkilerin immünolojik cevaptan kaynaklı maternal toksisite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Herhangi bir malformasyon veya gelişimsel değişiklik gözlenmemiştir. Farelerde gelişimsel NOAEL 20 mg/kg/gün olmuştur.

Farelerde yürütülen doğum öncesi ve sonrası gelişimsel toksisite çalışmasında avalglukozidaz alfa'nın gestasyon 6. gün ila doğum sonrası 20. gün arasında iki günde bir uygulanmasının ardından herhangi bir yan etki görülmemiştir. Dişi hayvanlarda üreme ve yavrularda canlılık ve büyüme için NOAEL IV gün aşırı 50 mg/kg olmuştur.

Jüvenil farelerde, avalglukozidaz alfa'nın, iki haftada bir, IV 100 mg/kg'a kadar dozlarda 9 hafta süreyle uygulanmasının ardından genellikle iyi tolere edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
L-Histidin
L-Histidin HCl Monohidrat
Mannitol
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonlar: 48 ay

Sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirlere bakınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C ila 8°C) saklayınız.

Sulandırılmış çözeltinin saklanması

Sulandırılmış çözelti gecikmeden seyreltilmelidir. Hemen kullanımı mümkün değilse, sulandırılmış çözelti 24 saate kadar 2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklanabilir. Çözeltiyi dondurmayın.

Seyreltilmiş çözeltinin saklanması

- Seyreltilmiş çözelti hemen kullanılmazsa, 24 saate kadar 2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklanabilir. Çözeltiyi dondurmayın.
- Seyreltilmiş çözelti buzdolabından çıkardıktan sonra 9 saat içinde uygulanmalıdır.
- Seyreltilmiş çözelti buzdolabından çıkarıldıktan sonra, tekrar buzdolabında saklanmamalıdır.
- Seyreltilmiş çözelti buzdolabında 24 saatten fazla saklanmışsa veya buzdolabından çıkarıldıktan sonra 9 saat içinde uygulanmamışsa seyreltilmiş çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek dozluk flakonlarda (Tip I cam) 100 mg steril, beyaz ila soluk sarı liyofilize toz olarak sunulmaktadır.

Bir kutu 100 mg'lık bir flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırma ve seyreltme talimatları

Flakonlar tek kullanımlıktır.

NEXVIAZYME'yi aşağıdaki şekilde sulandırılır ve seyreltilir. Hazırlanırken aseptik teknik kullanılır.

Liyofilize tozun sulandırılması

1. Her hasta için, hastanın vücut ağırlığına ve önerilen doza göre sulandırılacak flakon sayısı belirlenir.
2. İnfüzyon için gereken sayıda flakon buzdolabından çıkarılır ve oda sıcaklığına ulaşana kadar yaklaşık 30 dakika beklenir.
3. Her bir flakon, 10 mL steril enjeksiyonluk su enjekte edilerek sulandırılır; seyrelticiyi doğrudan liyofilize tozun üzerine değil, flakonun içine yavaş bir şekilde damla damla ilave edilir. Her bir şişe hafifçe eğilir ve yuvarlanır. Seyrelticinin liyofilize toz üzerindeki güçlü bir etki yapmasından kaçınılmalı ve köpürmesi önlenmelidir. Flakon ters çevrilmemeli, hafifçe karıştırılmalı ancak çalkalanmamalıdır. Çözeltinin çözünmesi beklenir. Sulandırıldıktan sonra her bir flakondan 100 mg/10 mL (10 mg/mL) avalglukozidaz alfa elde edilir.
4. Partikül madde ve renk değişikliği için flakonlardaki sulandırılmış çözelti hızlı bir şekilde görsel olarak incelenmelidir. Sulandırılmış çözelti berrak, renksiz ila soluk sarı renklidir. Hızlı incelemede partiküller gözlenirse veya çözelti renk değiştirirse flakon kullanılmamalıdır.

Sulandırılmış çözeltinin seyreltilmesi

1. Her flakondan sulandırılmış çözelti hacmi (hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanan) yavaşça çekilir.
2. Sulandırılmış çözelti doğrudan ve yavaşça %5 Dekstroz enjeksiyonuna eklenir. Hastanın vücut ağırlığına göre önerilen toplam infüzyon hacmi Tablo 4'de verilmektedir. İnfüzyon torbasının köpürmesi veya çalkalanması önlenmeli ve infüzyon torbasına hava girişi engellenmelidir. Flakonda kalan kullanılmayan sulandırılmış çözelti atılmalıdır.
3. İnfüzyon torbası nazikçe ters çevrilerek veya masaj etkisiyle infüzyon torbasının içeriği karıştırılır. Çalkalanmaz. Seyreltildikten sonra, çözeltinin nihai konsantrasyonu 0.5 ila 4 mg/mL avalglukozidaz alfa içerir.
4. Seyreltilmiş çözelti bekletilmeden uygulanmalıdır. Önerilen infüzyon süresi 4 ila 7 saat arasındadır. 9 saat sonra kullanılmayan seyreltilmiş çözelti atılmalıdır.

Tablo 4 Hastanın vücut ağırlığına göre NEXVIAZYME için uygulaması öngörülen intravenöz infüzyon hacmi

Hasta vücut ağırlığı aralığı (kg)	20 mg/kg için toplam infüzyon hacmi (mL)	40 mg/kg için toplam infüzyon hacmi (mL)
5 ila 9.9	N/A	100
10 ila 19.9	N/A	200
20 ila 29.9	N/A	300
30 ila 34.9	200	N/A
35 ila 49.9	250	N/A
50 ila 59.9	300	N/A
60 ila 99.9	500	N/A
100 ila 119.9	600	N/A
120 ila 140	700	N/A

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/551

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ