

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nexviadyne 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de avalglucosidasa alfa.

Después de la reconstitución, cada vial contiene un volumen total extraíble de 10,0 ml a una concentración de 10 mg de avalglucosidasa alfa* por ml.

* Avalglucosidase alfa es una α -glucosidasa ácida humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hámster chino (CHO), que posteriormente se conjuga con aproximadamente 7 estructuras de hexamanoza (cada una de las cuales incluye dos mitades terminales de manosa-6-fosfato (M6P)) con residuos de ácido siálico oxidado en la molécula, aumentando así los niveles de bis-M6P.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nexviadyne (avalglucosidasa alfa) está indicado como terapia enzimática de sustitución a largo plazo para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe (déficit de α -glucosidasa ácida).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Nexviadyne debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Posología

Los pacientes pueden recibir tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las reacciones alérgicas.

La dosis recomendada de avalglucosidasa alfa es de 20 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

Modificación de la dosis para pacientes con IOPD

Para pacientes con IOPD (enfermedad de Pompe de inicio infantil, IOPD por sus siglas en inglés) que experimentan una falta de mejoría o una respuesta insuficiente en la función cardiaca, respiratoria y/o motora mientras reciben 20 mg/kg, se debe considerar un aumento de la dosis a 40 mg/kg cada dos semanas en ausencia de problemas de seguridad (p. ej., hipersensibilidad grave, reacciones anafilácticas o riesgo de sobrecarga hídrica).

En pacientes que no toleran 40 mg/kg de avalglucosidasa alfa cada dos semanas (p. ej., hipersensibilidad grave, reacciones anafilácticas o riesgo de sobrecarga hídrica), se debe considerar disminuir la dosis a 20 mg/kg cada dos semanas (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes > 65 años.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de avalglucosidasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática y no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de avalglucosidasa alfa en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica (pacientes de 6 meses de edad y menores)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de avalglucosidasa alfa en niños de 6 meses de edad y menores. No hay datos disponibles en pacientes de 6 meses de edad y menores.

Forma de administración

Los viales de Nexviadyme son para un solo uso y el medicamento se debe administrar en perfusión intravenosa.

La administración de la perfusión se debe incrementar progresivamente en función de la respuesta y comodidad del paciente.

Se recomienda que la velocidad inicial de perfusión sea de 1 mg/kg/hora, y que se aumente de forma gradual cada 30 minutos si no aparecen signos de reacciones asociadas con la perfusión (RAPs), de acuerdo con la Tabla 1. Se deben obtener los signos vitales en cada paso, antes de aumentar la velocidad de perfusión.

Tabla 1 – Esquema de la velocidad de perfusión

Dosis recomendada	Velocidad de perfusión (mg/kg/hora)					Duración aproximada (h)	
	paso 1	paso 2	paso 3	paso 4	paso 5		
20 mg/kg	1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 a 5	
40 mg/kg	proceso de 4 pasos	1	3	5	7	NA	7
	proceso de 5 pasos ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Para pacientes con una dosis recomendada de 20 mg/kg y con un peso corporal de 1,25-5 kg, se puede aplicar una velocidad de perfusión máxima de 4,8 mg/kg/hora.

^b Para pacientes con IOPD que no experimentan mejoría, se recomienda un aumento de la dosis a 40 mg/kg cada dos semanas. Para un peso corporal de 1,25-5 kg, se puede aplicar una velocidad de perfusión máxima de 9,6 mg/kg/hora.

En caso de anafilaxia o reacción de hipersensibilidad grave o RAPs graves, la administración de Nexviadyme se debe interrumpir inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. En caso de reacciones de hipersensibilidad leves a moderadas o RAPs, la velocidad de perfusión se

puede reducir o interrumpir temporalmente y/o iniciar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

Los síntomas pueden persistir a pesar de interrumpir temporalmente la perfusión; por lo tanto, el médico que trata al paciente debe esperar al menos 30 minutos para que los síntomas de las reacciones desaparezcan, antes de decidir interrumpir la perfusión por el resto del día. Si los síntomas desaparecen, la velocidad de perfusión se debe reanudar durante 30 minutos a la mitad, o menos, de la velocidad a la que se produjeron las reacciones, seguido de un aumento de la velocidad de perfusión en un 50% durante 15 a 30 minutos. Si los síntomas no reaparecen, la velocidad de perfusión se debe aumentar a la velocidad a la que ocurrieron las reacciones y se debe considerar continuar aumentando la velocidad de manera gradual hasta alcanzar la velocidad máxima.

Perfusión domiciliaria

Se debe considerar la perfusión de Nexviadyme en casa para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones y que no tengan antecedentes de RAPs moderadas o graves durante algunos meses. La decisión de pasar al paciente a la perfusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que trata al paciente. Las comorbilidades subyacentes de un paciente y la capacidad de cumplir con los requisitos de la perfusión domiciliaria se deben tener en cuenta al evaluar la elegibilidad del paciente para recibir perfusión domiciliaria. Se deben considerar los siguientes criterios:

- El paciente no debe tener una condición concurrente en curso que, en opinión del médico, pueda afectar a la capacidad del paciente para tolerar la perfusión.
- El paciente se considera médicamente estable. Se debe completar una evaluación detallada antes de iniciar la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe haber recibido perfusiones de Nexviadyme supervisadas por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes de Pompe durante unos meses que podrían ser tanto en un hospital como en otro entorno adecuado para la atención ambulatoria. La documentación de un patrón de perfusiones bien toleradas sin RAPs, o RAPs leves que se han controlado con medicación previa, es un requisito previo para el inicio de la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los procedimientos de la perfusión domiciliaria.
- La infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión domiciliaria, incluido el entrenamiento, se deben establecer y estar disponibles para el profesional sanitario. El profesional sanitario debe estar disponible en todo momento durante la perfusión domiciliaria y un tiempo determinado después de la perfusión, según la tolerancia del paciente antes de comenzar la perfusión domiciliaria.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, el proceso de perfusión se debe interrumpir inmediatamente, y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

Es posible que sea necesario realizar las perfusiones posteriores tanto en un hospital como en otro entorno adecuado para la atención ambulatoria hasta que no se presente tal reacción adversa. La dosis y la velocidad de perfusión no se deben cambiar sin consultar al médico que trata al paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 cuando la reexposición no sea eficaz (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Nexviadyme (ver sección 4.8).

Cuando se administra Nexviadyme las medidas de atención médica adecuadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, especialmente para pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con la función respiratoria comprometida de manera significativa, deben estar fácilmente disponibles.

Si se produce hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Nexviadyme, y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar Nexviadyme después de la anafilaxia o la reacción de hipersensibilidad grave. Algunos pacientes han sido expuestos nuevamente usando velocidades de perfusión más lentas a una dosis menor que la dosis recomendada. En pacientes con hipersensibilidad grave, se puede considerar el procedimiento de desensibilización a Nexviadyme. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, se debe extremar la precaución y disponer de las medidas de reanimación adecuadas. Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis autorizada.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de perfusión se puede reducir o interrumpir temporalmente.

Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)

En los estudios clínicos, se notificó la aparición de las RAPs en cualquier momento durante y/o pocas horas después de la perfusión de Nexviadyme y fueron más probables con velocidades de perfusión más altas (ver sección 4.8).

Los pacientes con una enfermedad subyacente aguda en el momento de la perfusión de Nexviadyme parecen tener un mayor riesgo de RAPs. Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometidas, lo que les puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves derivadas de las RAPs. Se pueden administrar antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las RAPs. Sin embargo, las RAPs aún pueden ocurrir en pacientes después de recibir el tratamiento previo.

Si se producen RAPs graves, se debe considerar la interrupción inmediata de la administración de Nexviadyme y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben considerar los beneficios y riesgos de volver a administrar Nexviadyme tras las RAPs graves. Algunos pacientes han sido expuestos nuevamente usando velocidades de perfusión más lentas a una dosis menor que la dosis recomendada. Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis autorizada. Si se producen RAPs leves o moderadas, independientemente del tratamiento previo, la disminución de la velocidad de perfusión o la interrupción de la perfusión temporalmente pueden mejorar los síntomas (ver sección 4.8).

Inmunogenicidad

Se notificaron anticuerpos-antifármaco (AAF) durante el tratamiento tanto en pacientes sin tratamiento previo (95 %) como en pacientes ya tratados (62 %) (ver sección 4.8).

Las RAPs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de AAF. La mayoría de las RAPs y reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se trataron con prácticas clínicas estándar. En los estudios clínicos, el desarrollo de AAF no afectó a la eficacia clínica (ver sección 4.8).

Se puede considerar la prueba de AAF si los pacientes no responden a la terapia. La prueba inmunológica realizada tras acontecimientos adversos, que incluye AAF IgG e IgE, se puede considerar para pacientes que tienen riesgo de reacción alérgica o reacción anafiláctica previa a la alglucosidasa alfa.

Contacte con el representante local de Sanofi o con los Servicios Médicos de Sanofi EU para obtener información sobre los servicios de pruebas de Sanofi Specialty Care.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se debe tener precaución al administrar Nexviadyme a pacientes susceptibles a la sobrecarga hídrica o a pacientes con enfermedad respiratoria subyacente aguda o función cardíaca y/o respiratoria comprometidas, para quienes está indicada la restricción de líquidos. Estos pacientes pueden tener riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la perfusión. Durante la perfusión de Nexviadyme se debe disponer fácilmente de medidas de seguimiento y atención médica adecuadas, y algunos pacientes pueden necesitar tiempos de observación prolongados que se deben basar en las necesidades individuales del paciente.

Arritmia cardíaca y muerte súbita durante la anestesia general por la colocación del catéter venoso central

Se debe tener precaución al administrar anestesia general durante la colocación de un catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos en pacientes con IOPD con hipertrofia cardíaca.

La arritmia cardíaca, incluida la fibrilación ventricular, la taquicardia ventricular y la bradicardia, que provocan paro cardíaco o muerte, o que requieren reanimación cardíaca o desfibrilación, se han asociado con el uso de anestesia general en pacientes con IOPD con hipertrofia cardíaca.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con avalglucosidasa alfa se den interacciones fármaco-fármaco mediadas por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Nexviadyme en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. Los efectos fetales indirectos en ratones se consideraron relacionados con una respuesta anafiláctica a la avalglucosidasa alfa (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se pueden sacar conclusiones sobre si Nexviadyme es seguro o no para su uso durante el embarazo. Solo se debe usar Nexviadyme durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia de Nexviadyne en la leche materna, o sobre los efectos de Nexviadyne en la producción de leche o en el lactante. No se pueden sacar conclusiones sobre si Nexviadyne es seguro o no para su uso durante la lactancia. Solo se debe usar Nexviadyne durante la lactancia si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del lactante (ver sección 5.3).

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de Nexviadyne en la fertilidad humana. Los estudios en animales con ratones mostraron que no se producía deterioro en la fertilidad de machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nexviadyne puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se han notificado mareos, hipotensión y somnolencia como RAPs, esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas el día de la perfusión (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas en pacientes tratados con Nexviadyne fueron dificultad respiratoria y escalofríos en el 1,4 % de los pacientes y en el 0,7 % de los pacientes fueron cefalea, disnea, hipoxia, edema de la lengua, náuseas, prurito, urticaria, decoloración de la piel, malestar torácico, pirexia, aumento o descenso de la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardíaca y descenso de la saturación de oxígeno. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 60,6 % de los pacientes, anafilaxia en el 2,8 % y RAPs en el 39,4 % de los pacientes. Un total del 4,9 % de los pacientes que recibieron Nexviadyne en los estudios clínicos interrumpieron permanentemente el tratamiento; el 2,8 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los siguientes acontecimientos que se consideraron estar relacionados con Nexviadyne: dificultad respiratoria, malestar torácico, mareos, tos, náuseas, rubefacción, hiperemia ocular, urticaria y eritema.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con más frecuencia ($> 5\%$) fueron prurito (13,4 %), náuseas (12 %), cefalea (10,6 %), erupción cutánea (10,6 %), urticaria (8,5 %), escalofríos (7,7 %), fatiga (7,7 %) y eritema (5,6 %).

El análisis de seguridad agrupado de 4 estudios clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO y LTS13769/NEO-EXT) incluyó un total de 142 pacientes (118 adultos y 24 pacientes pediátricos (1 paciente pediátrico inscrito directamente en el periodo de extensión abierto del estudio 1)) tratados con Nexviadyne. Las RAMs notificadas en pacientes tratados con Nexviadyne en el análisis agrupado de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 – Reacciones adversas que ocurren en pacientes tratados con Nexviadyme en un análisis agrupado de los estudios clínicos (N = 142)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes Frecuentes	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Mareo Temblor Somnolencia Sensación de ardor Parestesia
Trastornos oculares	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Hiperemia ocular Hiperemia conjuntival Prurito del ojo Edema palpebral Lagrimo aumentado
Trastornos cardiacos	Frecuentes Poco frecuentes	Taquicardia Extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Hipertensión Rubefacción Hipotensión Cianosis Sofocos Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea Dificultad respiratoria Irritación da garganta Dolor orofaríngeo Taquipnea Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Náuseas Diarrea Vómitos Hinchazón de labio Lengua hinchada Dolor abdominal Dolor abdominal superior Dispepsia Hipoestesia oral Parestesia oral Disfagia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Prurito Erupción cutánea Urticaria Eritema Eritema palmar Hiperhidrosis Erupción cutánea eritematosa Erupción prurítica Placa cutánea Angioedema Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Espasmos musculares Mialgia Dolor en una extremidad Dolor en flanco
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Fatiga Escalofríos Malestar torácico Dolor Enfermedad de tipo gripal Dolor en el lugar de la perfusión Pirexia Astenia Edema facial Sensación de frío Sensación de calor Lentitud Dolor facial Hipertermia Extravasación en el lugar de la perfusión Dolor articular en el lugar de la perfusión Erupción cutánea en el lugar de la perfusión Reacción en el lugar de la perfusión Urticaria en el lugar de la perfusión Edema localizado Hinchazón periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la presión arterial Descenso en la saturación de oxígeno Aumento de la temperatura corporal Aumento de la frecuencia cardiaca Auscultación pulmonar anormal Aumento del factor del complemento Aumento del nivel del complejo inmune

La Tabla 2 incluye los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que se consideran desde el punto de vista biológico plausiblemente relacionados con la avalglucosidasa alfa según la ficha técnica de la alglucosidasa alfa.

En un estudio comparativo, EFC14028/COMET, 100 pacientes con LOPD (enfermedad de Pompe de inicio tardío, LOPD por sus siglas en inglés) de 16 a 78 años sin tratamiento previo de terapia enzimática de sustitución se trataron con 20 mg/kg de Nexviadyme (n = 51) o 20 mg/kg de alglucosidasa alfa (n = 49). Durante el periodo doble ciego con control activo de 49 semanas, se notificaron reacciones adversas graves en el 2 % de los pacientes tratados con Nexviadyme y en el 6,1 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Un total del 8,2 % de los pacientes que recibieron alglucosidasa alfa en el estudio interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas; ninguno de los pacientes del grupo de Nexviadyme interrumpió el

tratamiento de forma permanente. Las RAMs notificadas con más frecuencia (> 5 %) en pacientes tratados con Nexviadyme fueron cefalea, náuseas, prurito, urticaria y fatiga.

Los 95 pacientes que participaron en el periodo de extensión abierto de EFC14028/COMET consistieron en 51 pacientes que continuaron el tratamiento con Nexviadyme y 44 pacientes que cambiaron de alglucosidasa alfa a Nexviadyme.

Durante el periodo de extensión abierto hasta al menos 145 semanas, se notificaron reacciones adversas graves en 3 (5,8 %) pacientes que continuaron el tratamiento con Nexviadyme durante el estudio y en 2 (4,5 %) pacientes que cambiaron a Nexviadyme. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>5 %) por los pacientes que continuaron el tratamiento con Nexviadyme durante todo el estudio fueron náuseas, escalofríos, eritema, prurito y urticaria. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>5 %) por los pacientes que cambiaron a Nexviadyme fueron cefalea, náuseas, escalofríos, fatiga, prurito, urticaria y erupción cutánea.

El paciente pediátrico adicional incluido directamente en el periodo de extensión abierto no notificó ninguna reacción adversa o RAP.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad (incluida anafilaxia)

En un análisis de seguridad agrupado, 86/142 (60,6 %) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos 7/142 (4,9 %) pacientes que notificaron reacciones de hipersensibilidad graves y 4/142 (2,8 %) pacientes que experimentaron anafilaxia. Algunas de las reacciones de hipersensibilidad fueron mediadas por la IgE. Los síntomas y signos de anafilaxia incluyeron edema de la lengua, hipotensión, hipoxia, dificultad respiratoria, presión en el pecho, edema generalizado, rubefacción generalizada, sensación de calor, tos, mareos, disartria, opresión en la garganta, disfagia, náuseas, enrojecimiento de las palmas, hinchazón del labio inferior, ruidos respiratorios disminuidos, enrojecimiento de los pies, lengua hinchada, picor en las palmas y los pies y desaturación de oxígeno. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves incluyeron edema de la lengua, insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria, edema generalizado, eritema, urticaria y erupción cutánea.

Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)

En un análisis de seguridad agrupado, se notificaron RAPs en aproximadamente 56/142 (39,4 %) de los pacientes tratados con avalglucosidasa alfa en los estudios clínicos. Se notificaron RAPs graves en 6/142 (4,2 %) de los pacientes, incluidos síntomas de dificultad respiratoria, hipoxia, malestar torácico, edema generalizado, edema de la lengua, disfagia, náuseas, eritema, urticaria y aumento o descenso de la presión arterial. Las RAPs notificadas en más de 1 paciente incluyeron dificultad respiratoria, malestar torácico, disnea, tos, descenso de la saturación de oxígeno, irritación de garganta, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón de labio, lengua hinchada, eritema, eritema palmar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, prurito, urticaria, hiperhidrosis, placa cutánea, hiperemia ocular, edema palpebral, edema facial, aumento o descenso de la presión arterial, taquicardia, cefalea, mareos, temblor, sensación de ardor, dolor (incluido dolor en las extremidades, dolor abdominal superior, dolor orofaríngeo y dolor en flanco), somnolencia, lentitud, fatiga, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, rubefacción, sensación de calor o frío, cianosis y palidez. La mayoría de las RAPs se evaluaron como de leves a moderadas.

En el estudio comparativo EFC14028/COMET, menos pacientes con LOPD en el grupo de avalglucosidasa alfa notificaron al menos 1 RAP (13/51 [25,5 %]) en comparación con el grupo de alglucosidasa alfa (16/49 [32,7 %]). No se notificaron RAPs graves en pacientes en el grupo de avalglucosidasa alfa y se notificaron en 2 pacientes en el grupo de alglucosidasa alfa (mareos, discapacidad visual, hipotensión, disnea, sudor frío y escalofríos). Las RAPs relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia (> 2 pacientes) en el grupo de avalglucosidasa alfa fueron prurito (7,8 %) y urticaria (5,9 %) y en el grupo de alglucosidasa alfa fueron náuseas

(8,2 %), prurito (8,2 %) y rubefacción (6,1 %). La mayoría de las RAPs notificadas en 7 (13,7 %) pacientes fueron de gravedad leve en el grupo de avalglucosidasa alfa y en 10 (20,4 %) pacientes en el grupo de alglucosidasa alfa.

Durante el periodo de extensión abierto hasta al menos 145 semanas, se notificaron RAPs en 12 (23,5%) pacientes que continuaron el tratamiento con Nexviadyme durante todo el estudio; las RAPs notificadas en más de 1 paciente fueron náuseas, escalofríos, pirexia, eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea e hiperemia ocular. Se notificaron RAPs en 21 (47,7%) pacientes que cambiaron a Nexviadyme; las RAPs notificadas en más de 1 paciente fueron cefalea, náuseas, escalofríos, sensación de frío, fatiga, dificultad respiratoria, malestar torácico, eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, placa cutánea y sensación de ardor. El número de RAPs en ambos grupos disminuyó con el tiempo.

Inmunogenicidad

La incidencia de la respuesta de los AAF a la avalglucosidasa alfa en los pacientes con enfermedad de Pompe tratados con Nexviadyme se muestra en la Tabla 3. El tiempo medio hasta la seroconversión fue de 8,3 semanas.

En pacientes adultos sin tratamiento previo, se observó la aparición de RAPs tanto en pacientes con AAF positivos como en pacientes con AAF negativos. Se observó un aumento en la incidencia de RAPs e hipersensibilidad con niveles más elevados de AAF IgG. En pacientes sin tratamiento previo, se observó una tendencia al aumento en la incidencia de RAPs con el aumento de los niveles de AAF, con la mayor incidencia de RAPs (69,2 %) notificada en el intervalo con un nivel máximo de AAF elevado $\geq 12\ 800$, en comparación con una incidencia del 33,3 % en pacientes con nivel intermedio de AAF 1 600 – 6 400, una incidencia del 14,3 % en los que tenían un nivel bajo de AAF 100 - 800 y una incidencia del 33,3 % en los que eran AAF negativos. En pacientes adultos previamente tratados con la terapia enzimática de sustitución (TES), la aparición de RAPs e hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron AAF durante el tratamiento en comparación con los pacientes que fueron AAF negativos. Un (1) paciente sin tratamiento previo y 1 paciente con experiencia en el tratamiento desarrollaron anafilaxia. Las apariciones de RAPs fueron similares entre los pacientes pediátricos con AAF positivo y negativo. Un paciente pediátrico con tratamiento previo desarrolló anafilaxia (ver sección 4.4).

En el estudio clínico EFC14028/COMET, 2 pacientes notificaron niveles elevados y sostenidos de anticuerpos (High Sustained Antibody Titres (HSAT), por sus siglas en inglés) a Nexviadyme, pero esto no se asoció con una pérdida de eficacia. Los estudios de reactividad cruzada de AAF mostraron que la mayoría de los pacientes generan anticuerpos que presentan reactividad cruzada a la alglucosidasa alfa. En la semana 49, además de la reactividad cruzada, se detectaron anticuerpos específicos a Nexviadyme en 3 (5,9 %) pacientes. Los AAF no afectaron a las medidas de eficacia, mientras que se observaron impactos limitados sobre la FC y la FD, principalmente en los pacientes con nivel elevado (ver sección 5.2).

Tabla 3 – Incidencia de AAF durante el tratamiento en la población de pacientes con LOPD e IOPD

	Nexviadyme			
	Pacientes sin tratamiento previo Avalglucosidas a alfa AAF^a	Pacientes ya tratados^b Avalglucosidase alfa AAF		
		Adultos	Adultos	Pediátricos
	20 mg/kg cada dos semanas	20 mg/kg cada dos semanas	20 mg/kg cada dos semanas	40 mg/kg cada dos semanas
(N = 62) N (%)	(N = 58) N (%)	(N = 6) N (%)	(N = 16) N (%)	
AAF en el momento basal	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
AAF durante el tratamiento	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Anticuerpos neutralizantes				
Ambos tipos de anticuerpos neutralizantes (NAb)	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Solo inhibición de la actividad enzimática	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Solo inhibición de la absorción enzimática	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Incluye dos pacientes pediátricos

^b Los pacientes ya tratados recibieron tratamiento con alglucosidasa alfa antes o durante el estudio clínico dentro de un rango de 0,9 a 9,9 años para pacientes adultos y de 0,6 a 11,8 años para pacientes pediátricos.

^c No determinado

Población pediátrica

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en estudios clínicos en la población pediátrica (19 pacientes pediátricos con IOPD entre 1 y 12 años de edad (edad media de 6,8) y dos pacientes pediátricos (9 y 16 años de edad) con LOPD) fueron similares a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una velocidad de perfusión excesiva de Nexviadyme puede provocar sofocos. En un estudio

clínico, los pacientes pediátricos recibieron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas y no se identificaron signos y síntomas específicos después de las dosis más altas. Para la gestión de las reacciones adversas, ver secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo - enzimas, código ATC: A16AB22

Mecanismo de acción

La avalglucosidasa alfa es una α -glucosidasa ácida humana recombinante (*recombinant human acid α -glucosidase*, rhGAA) que proporciona una fuente exógena de GAA. La avalglucosidasa alfa es una modificación de la alglucosidasa alfa en la que aproximadamente 7 estructuras de hexamanoza, cada una de las cuales incluye 2 mitades terminales de manosa-6-fosfato (bis-M6P), se conjugan con residuos de ácido siálico oxidado en la alglucosidasa alfa. La avalglucosidasa alfa presenta 15 veces más mitades de manosa-6-fosfato (M6P) en comparación con la alglucosidasa alfa. Se ha demostrado que la unión a los receptores M6P en la superficie celular se produce a través de grupos de carbohidratos en la molécula de GAA, después de lo cual se internaliza y transporta a los lisosomas, donde sufre una división proteolítica que provoca un aumento de la actividad enzimática para degradar el glucógeno.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos en pacientes con LOPD

El estudio 1, EFC14028/COMET, fue un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la eficacia y la seguridad de Nexviadyme y alglucosidasa alfa en 100 pacientes con LOPD sin tratamiento previo de 16 a 78 años al inicio del tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 en función de la capacidad vital forzada (CVF) basal, el sexo, la edad y el país, para recibir 20 mg/kg de Nexviadyme o alglucosidasa alfa una vez cada dos semanas durante 12 meses (49 semanas).

El estudio 1 incluyó un periodo de tratamiento de extensión abierto en el que todos los pacientes del grupo de alglucosidasa alfa se cambiaron a Nexviadyme y continuaron el tratamiento hasta al menos la semana 145. En general, 95 pacientes entraron en el periodo abierto (51 del grupo de Nexviadyme y 44 del grupo de alglucosidasa alfa). Un paciente pediátrico adicional se incluyó directamente en el periodo de tratamiento de extensión con Nexviadyme.

La variable primaria del estudio 1 fue el cambio en el % previsto de CVF en posición erguida desde el momento basal hasta los 12 meses (semana 49). En la semana 49, el cambio en la media de MC (EE) en el % previsto de CVF para los pacientes tratados con Nexviadyme y alglucosidasa alfa fue del 2,89 % (0,88) y del 0,46 % (0,93), respectivamente. La diferencia clínicamente significativa en la media de MC del 2,43 % (IC del 95 %: -0,13, 4,99) entre el % previsto de CVF con Nexviadyme y alglucosidasa alfa superó el margen de no inferioridad predefinido de -1,1 y alcanzó la no inferioridad estadística ($p = 0,0074$). El estudio no demostró la significación estadística para la superioridad ($p = 0,0626$) y el análisis de las variables secundarias se realizó sin ajuste de multiplicidad.

Los resultados de la variable primaria se detallan en la Tabla 4.

Para los pacientes que cambiaron del tratamiento con alglucosidasa alfa a Nexviadyme después de la semana 49, el cambio en la media de MC en el % previsto de CVF desde la semana 49 a la semana 145 fue de 0,7 (1,1) (IC del 95 %: -1,4, 2,8). Se mantuvo una estabilización en el % previsto de CVF después del cambio a Nexviadyme en el grupo de alglucosidasa alfa con valores

similares al grupo de Nexviadyme en la semana 145. Los pacientes que continuaron en el grupo de Nexviadyme mantuvieron una mejora en el % previsto de CVF en comparación con el momento basal.

Tabla 4 – Cambio desde el momento basal en la media de MC hasta la semana 49 en el % previsto de CVF en posición erguida

		Nexviadyme (n = 51)	Alglucosidasa alfa (n = 49)
% previsto de capacidad vital forzada en posición erguida			
Momento basal antes del tratamiento	Media (DE)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Semana 13	Cambio desde el momento basal en la media de MC (EE)	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Semana 25	Cambio desde el momento basal en la media de MC (EE)	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Semana 37	Cambio desde el momento basal en la media de MC (EE)	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Semana 49	Media (DE)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Cambio estimado desde el momento basal hasta la semana 49 (MMRM)	Cambio desde el momento basal en la media de MC (EE)	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Diferencia estimada entre los grupos en el cambio desde el momento basal hasta la semana 49 (MMRM)	Media de MC (IC del 95 %)	2,43 ^a (-0,13, 4,99)	
	Valor de p ^b	0,0074	
	Valor de p ^c	0,0626	

MMRM: Modelo mixto de medidas repetidas (*mixed model repeated measures*).

^a Sobre la base del modelo MMRM, el modelo incluye el % previsto de CVF basal (como variable continua), sexo, edad (en años en el momento basal), grupo de tratamiento, visita, término de interacción entre grupo de tratamiento y visita como efectos fijos.

^b Margen de no inferioridad del -1,1 %

^c Superioridad no alcanzada

La variable secundaria clave del estudio 1 fue el cambio en la distancia total caminada en 6 minutos (prueba de marcha durante 6 minutos, 6MWT [*6-Minute Walk Test*]) desde el momento basal hasta los 12 meses (semana 49). En la semana 49, el cambio en la media de MC (EE) desde el momento basal en la 6MWT para los pacientes tratados con Nexviadyme y alglucosidasa alfa fue de 32,21 m (9,93) y 2,19 m (10,40), respectivamente. La diferencia en la media de MC de 30,01 m (IC del 95 %: 1,33, 58,69) mostró una mejora numérica con Nexviadyme en comparación con alglucosidasa alfa. Los resultados de 6MWT se detallan en la Tabla 5.

Para los pacientes que cambiaron del tratamiento con alglucosidasa alfa a Nexviadyme después de la semana 49, el cambio en la media de MC en 6MWT (distancia caminada en metros) desde la semana 49 a la semana 145 fue de -2,3 m (10,6), IC del 95 %: -23,2, 18,7. En la semana 145, se observó una estabilización en 6MWT después del cambio desde el grupo de alglucosidasa alfa a Nexviadyme. Los participantes del grupo de Nexviadyme mantuvieron la mejora en comparación con el momento basal.

Las variables secundarias adicionales del estudio fueron la presión inspiratoria máxima (PIM), la presión espiratoria máxima (PEM), la puntuación resumen de la dinamometría manual (DM), la

puntuación total de la prueba rápida de la función motora (*quick motor function test*, QMFT) y SF-12 (cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud, puntuaciones de los componentes físicos y mentales). Los resultados de estas variables se detallan en la Tabla 5.

En los pacientes con LOPD sin tratamiento previo de 16 a 78 años, que comenzaron con Nexviadyme 20 mg/kg cada dos semanas, el cambio porcentual medio (DE) en los tetrasacáridos de hexosa en orina desde el momento basal hasta la semana 49 fue del -53,90 % (24,03), que se mantuvo en la semana 145 al -53,35 % (72,73) en pacientes que continuaron el tratamiento con Nexviadyme. En los pacientes que empezaron con alglucosidasa alfa 20 mg/kg cada dos semanas, el cambio porcentual medio (DE) en los tetrasacáridos de hexosa en orina desde el momento basal hasta la semana 49 fue del -10,8 % (32,33), y disminuyó aún más hasta el -48,04 % (41,97) en la semana 145 después de cambiar de alglucosidasa alfa a Nexviadyme.

Tabla 5 – Cambio desde el momento basal en la media de MC hasta la semana 49 para las variables secundarias adicionales

Variables	Nexviadyme Cambio en la media de MC (EE)	Alglucosidasa alfa Cambio en la media de MC (EE)	Diferencia en la media de MC (IC del 95 %)
Distancia en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) (metros) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33, 58,69)
Presión inspiratoria máxima (PIM) (% previsto) ^c	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,40 (-1,63, 10,44)
Presión espiratoria máxima (% previsto) ^c	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,70, 10,73)
Puntuaciones resumen de la dinamometría manual (DM)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56, 240,5)
Puntuación total de la prueba rápida de función motora (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22, 3,95)
Encuesta sobre calidad de vida relacionada con la salud (SF-12)	Puntuación en el RCF ^d : 2,37 (0,99) Puntuación en el RCM ^e : 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 El modelo MMRM para la distancia 6MWT se ajusta según el % previsto de CVF basal y la 6MWT basal (distancia recorrida en metros), la edad (en años, en el momento basal), el sexo, el grupo de tratamiento, la visita y la interacción de tratamiento por visita como efectos fijos.

^b El cambio en la media de MC (EE) desde el momento basal en las semanas 13, 25 y 37 fue de 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) y 28,43 (9,06), respectivamente, en el grupo con avalglucosidasa alfa y de 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) y 15,49 (9,48), respectivamente, en el grupo con alglucosidasa alfa.

^c Análisis de sensibilidad a posteriori excluyendo a 4 pacientes (2 en cada grupo de tratamiento) con valores suprafisiológicos basales de PIM y PEM.

^d Resumen del componente físico.

^e Resumen del componente mental.

En un estudio abierto, no controlado en pacientes con LOPD, el % previsto de CVF y la 6MWT mostraron un mantenimiento del efecto durante el tratamiento a largo plazo con avalglucosidasa alfa 20 mg/kg cada dos semanas hasta 6 años.

Estudio clínico en pacientes con IOPD

El estudio 2, ACT14132/mini-COMET, fue de cohortes, de varios estadios, en fase II, abierto, multicéntrico, multinacional, de dosis ascendentes repetidas de Nexviadyme en pacientes pediátricos con IOPD (1–12 años) que mostraron deterioro clínico o respuesta clínica subóptima durante el tratamiento con alglucosidasa alfa. El estudio incluyó a un total de 22 pacientes; la

cohorte 1 tenía 6 pacientes que mostraron deterioro clínico y recibieron 20 mg/kg cada dos semanas durante 25 semanas, la cohorte 2 tenía 5 pacientes que mostraron deterioro clínico y recibieron 40 mg/kg cada dos semanas durante 25 semanas, y la cohorte 3 tenía 11 pacientes que mostraron una respuesta subóptima y recibieron Nexviadyme a 40 mg/kg cada dos semanas durante 25 semanas (5 pacientes) o alglucosidasa alfa a su dosis estable previa al estudio (que oscilaba entre 20 mg/kg cada dos semanas y 40 mg/kg a la semana) durante 25 semanas (6 pacientes).

El objetivo principal del estudio 2 fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de Nexviadyme. El objetivo secundario fue determinar la eficacia de Nexviadyme. Los datos mostraron estabilización o mejora en los resultados de eficacia en la medida de la clasificación de la función motora gruesa-88 (*gross motor function classification measure-88*, GMFM-88), prueba rápida de la función motora (QMFT), evaluación pediátrica de Pompe del inventario de discapacidad (Pompe-PEDI), puntuación Z de la masa ventricular izquierda (MVI) y mediciones de la posición del párpado en pacientes que previamente habían empeorado o no estaban suficientemente controlados con alglucosidasa alfa. El efecto del tratamiento fue más pronunciado con 40 mg/kg cada dos semanas en comparación con 20 mg/kg cada dos semanas. Dos de seis pacientes tratados con Nexviadyme a 20 mg/kg cada dos semanas (cohorte 1) demostraron un deterioro clínico adicional y recibieron un aumento de dosis de 20 a 40 mg/kg cada dos semanas en las semanas 55 y 61, respectivamente. Todos los pacientes que recibieron 40 mg/kg cada dos semanas mantuvieron esta dosis durante todo el estudio sin más deterioro clínico.

En los pacientes pediátricos con IOPD (< 18 años) tratados con Nexviadyme a 40 mg/kg cada dos semanas que demostraron deterioro clínico (cohorte 2) o respuesta clínica subóptima (cohorte 3) mientras estaban en tratamiento con alglucosidasa alfa, el cambio porcentual medio (DE) en los tetrasacáridos de hexosa en orina desde el momento basal fue del -40,97 % (16,72) y -37,48 % (17,16), respectivamente, después de 6 meses. En los pacientes que habían experimentado deterioro previamente tratados con Nexviadyme a 20 mg/kg cada dos semanas, el cambio porcentual medio (DE) fue del 0,34 % (42,09).

Los efectos a largo plazo del tratamiento con Nexviadyme se evaluaron en 10 pacientes en la semana 49, 8 pacientes en la semana 73 y 3 pacientes en la semana 97. En pacientes con IOPD que habían experimentado deterioro previamente con alglucosidasa alfa, la eficacia en los parámetros específicos de deterioro, incluidas las mediciones de la función motora, la masa cardíaca del ventrículo izquierdo y la posición del párpado, se mantuvo hasta 2 años.

Población pediátrica

Diecinueve pacientes pediátricos de 1 a 12 años con IOPD tratados previamente con alglucosidasa alfa fueron tratados con Nexviadyme (ver sección 4.2 y 4.8) y dos pacientes pediátricos de 9 y 16 años con LOPD fue tratado con Nexviadyme.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Nexviadyme en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Registro de Pompe

Se anima a los profesionales médicos o sanitarios a registrar a los pacientes diagnosticados con enfermedad de Pompe en www.registrynxt.com. Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este registro. Los objetivos del “Registro de Pompe” son mejorar la comprensión de la enfermedad de Pompe y supervisar a los pacientes y su respuesta a la terapia enzimática de sustitución a lo largo del tiempo, con el objetivo último de mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)

La farmacocinética de avalglucosidasa alfa se evaluó en un análisis poblacional de 75 pacientes con LOPD de 16 a 78 años que recibieron de 5 a 20 mg/kg de avalglucosidasa alfa cada dos semanas.

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)

La farmacocinética de avalglucosidasa alfa se caracterizó en 16 pacientes de 1 a 12 años que recibieron tratamiento con avalglucosidasa alfa, que incluyó a 6 pacientes tratados con 20 mg/kg y 10 pacientes tratados con dosis de 40 mg/kg cada dos semanas. Todos los pacientes tenían experiencia de tratamiento.

Absorción

En pacientes con LOPD, para una perfusión IV de 4 horas de 20 mg/kg cada dos semanas, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_{2S} media fueron de 273 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) y 1 220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %), respectivamente.

En pacientes con IOPD, para una perfusión IV de 4 horas de 20 mg/kg cada dos semanas y una perfusión IV de 7 horas de 40 mg/kg cada dos semanas, la $C_{m\acute{a}x}$ media osciló entre 175 y 189 $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 20 mg/kg y entre 205 y 403 $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 40 mg/kg. El AUC_{2S} media osciló entre 805 y 923 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para la dosis de 20 mg/kg y entre 1 720 y 2 630 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para la dosis de 40 mg/kg.

Distribución

En los pacientes con LOPD, el modelo FC para una población típica predijo que el volumen de distribución en el compartimento central de avalglucosidasa alfa era de 3,4 l.

En los pacientes con IOPD tratados con avalglucosidasa alfa 20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas, el volumen medio de distribución en estado estacionario osciló entre 3,5 y 5,4 l.

Eliminación

En los pacientes con LOPD, el modelo FC para una población típica predijo que el aclaramiento lineal era de 0,87 l/h. Después de 20 mg/kg cada dos semanas, la semivida de eliminación plasmática media fue de 1,55 horas.

En los pacientes con IOPD tratados con avalglucosidasa alfa 20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas, el aclaramiento plasmático medio osciló entre 0,53 y 0,70 l/h, y la semivida de eliminación plasmática media entre 0,60 a 1,19 horas.

Linealidad/No linealidad

La exposición a avalglucosidasa alfa aumentó de forma proporcional a la dosis entre 5 y 20 mg/kg en los pacientes con LOPD y entre 20 y 40 mg/kg en los pacientes con IOPD. No se observó acumulación después de la administración cada dos semanas.

Inmunogenicidad

En el estudio 1, EFC14028/COMET, el 95,2 % (59 de 62 pacientes) de los pacientes que recibieron Nexviadyme desarrollaron AAF durante el tratamiento. No se observó ninguna tendencia clara del impacto de los AAF sobre la FC.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con LOPD mostraron que el peso corporal, la edad y el sexo no influyeron significativamente en la farmacocinética de avalglucosidasa alfa.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de avalglucosidasa alfa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de avalglucosidasa alfa. En base a un análisis farmacocinético poblacional de datos de 75 pacientes con LOPD que recibieron 20 mg/kg, incluidos 6 pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular: de 60 a 89 ml/min; en el momento basal), no se observó ningún efecto relevante de la insuficiencia renal sobre la exposición a avalglucosidasa alfa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas que incluyeron variables de seguridad farmacológica.

La avalglucosidasa alfa no causó efectos adversos en un estudio combinado de fertilidad de machos y hembras en ratones con hasta 50 mg/kg por vía IV cada dos días (9,4 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 20 mg/kg cada dos semanas para pacientes con LOPD) (ver sección 4.6).

En un estudio de toxicidad embriofetal en ratones, la administración de avalglucosidasa a la dosis más alta de 50 mg/kg/día (17 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 20 mg/kg cada dos semanas para pacientes con LOPD) produjo un aumento de la pérdida posterior a la implantación y del número medio de resorciones tardías. No se observaron efectos a 20 mg/kg/día (4,8 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 20 mg/kg cada dos semanas para pacientes con LOPD). La avalglucosidasa alfa no atraviesa la placenta en ratones, lo que sugiere que los efectos embriofetales a 50 mg/kg/día estuvieron relacionados con la toxicidad materna a partir de la respuesta inmunitaria. No se observaron malformaciones ni variaciones en el desarrollo.

No se observaron efectos adversos en un estudio de toxicidad embriofetal en conejos a los que se administró avalglucosidasa alfa hasta 100 mg/kg/día por vía IV (91 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 20 mg/kg cada dos semanas para pacientes con LOPD).

No hubo efectos adversos en un estudio de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en ratones tras la administración de avalglucosidasa alfa una vez cada dos días. El NOAEL para la reproducción en las hembras y para la viabilidad y el crecimiento de la descendencia fue de 50 mg/kg cada dos días por vía IV.

En ratones jóvenes, la avalglucosidasa alfa se toleró bien por lo general tras la administración durante 9 semanas de dosis hasta 100 mg/kg cada dos semanas por vía IV (~2 a 5 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis recomendada de 40 mg/kg cada dos semanas para pacientes con IOPD). Sin embargo, la dosis más alta probada en animales jóvenes no es suficiente para descartar un riesgo potencial para los pacientes con IOPD a la dosis de 40 mg/kg en función del margen de exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Glicina
Manitol
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 4 años

Medicamento reconstituido

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza para la dilución inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a la dilución son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Medicamento diluido

Después de la dilución, se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguido de 9 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) para permitir la perfusión. Utilice técnicas asépticas. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguido de 9 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) para permitir la perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma elastomérica), precinto (aluminio) y una tapa flip off.

Cada envase contiene 1, 5, 10 o 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales son para un único uso.

Reconstitución

Se debe utilizar una técnica aséptica durante la reconstitución.

1. Se debe calcular el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso individual del paciente y la dosis recomendada de 20 mg/kg o 40 mg/kg.
Peso del paciente (kg) \times dosis (mg/kg) = dosis del paciente (en mg). Dosis del paciente (en mg) dividida por 100 mg/vial = número de viales que hay que reconstituir. Si el número de viales incluye una fracción, se debe redondear hasta el siguiente número entero.
Ejemplo: peso del paciente (16 kg) \times dosis (20 mg/kg) = dosis del paciente (320 mg). 320 mg dividido por 100 mg/vial = 3,2 viales; por lo tanto, se deben reconstituir 4 viales.
Ejemplo: peso del paciente (16 kg) \times dosis (40 mg/kg) = dosis del paciente (640 mg). 640 mg dividido por 100 mg/vial = 6,4 viales; por lo tanto, se deben reconstituir 7 viales.
2. Se deben sacar de la nevera el número requerido de viales necesarios para la perfusión y esperar durante aproximadamente 30 minutos para permitir que alcancen la temperatura ambiente.
3. Se debe reconstituir cada vial inyectando lentamente 10,0 ml de agua para preparaciones inyectables (*water for injection*, WFI, por sus siglas en inglés) en cada vial. Cada vial dará lugar a 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Se debe evitar el impacto violento del WFI sobre el polvo y la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el WFI mediante goteo por la pared interior del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado. Cada vial se debe inclinar y girar suavemente para disolver el polvo liofilizado. No se debe invertir, dar vueltas o agitar.
4. Se debe realizar una inspección visual inmediata de los viales reconstituidos para comprobar que la solución no contiene partículas ni ha cambiado de color. Si en la inspección inmediata se observan partículas o si la solución se decolora, no se debe utilizar el medicamento reconstituido. Se debe dejar que la solución se disuelva.

Dilución

5. Se debe diluir la solución reconstituida en glucosa al 5 % en agua hasta una concentración final de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Consulte la tabla 6 para conocer el volumen de perfusión total recomendado en función del peso del paciente.
6. Se debe extraer lentamente el volumen de la solución reconstituida de cada vial (calculado según el peso del paciente).
7. Se debe añadir la solución reconstituida lenta y directamente a la solución de glucosa al 5 %. Se debe evitar la formación de espuma o la agitación de la bolsa para perfusión. Se debe evitar la introducción de aire en la bolsa para perfusión.
8. Para mezclar la solución de la bolsa para perfusión, invertir cuidadosamente o masajear la bolsa para perfusión. No se debe agitar.
9. Para evitar la administración de partículas introducidas de manera inadvertida durante la preparación de la dosis IV, se recomienda utilizar un filtro en línea de 0,2 μ m con baja unión a proteínas plasmáticas para administrar Nexviadyme. Una vez completada la perfusión, se debe lavar la línea intravenosa con glucosa al 5 % en agua.
10. No se debe administrar Nexviadyme en la misma línea intravenosa con otros medicamentos.

Tabla 6 – Volúmenes de perfusión intravenosa estimados para la administración de Nexviadyme por peso del paciente a dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen total de perfusión para 20 mg/kg (ml)	Volumen total de perfusión para 40 mg/kg (ml)
1,25 a 5	50	50
5,1 a 10	50	100
10,1 a 20	100	200
20,1 a 30	150	300
30,1 a 35	200	400
35,1 a 50	250	500
50,1 a 60	300	600
60,1 a 100	500	1 000
100,1 a 120	600	1 200
120,1 a 140	700	1 400
140,1 a 160	800	1 600
160,1 a 180	900	1 800
180,1 a 200	1 000	2 000

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 junio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Bélgica

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Nexviadyme en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente. El programa informativo tiene como objetivo aumentar la conciencia sobre el servicio de inmunovigilancia y apoyar la correcta y segura administración del producto en la terapia domiciliaria.

El TAC garantizará que en cada estado miembro donde se comercialice Nexviadyme, a todos los profesionales sanitarios (PS) que se prevé que prescriban, dispensen y administren Nexviadyme se les proporcione el siguiente material informativo para su difusión a través de organismos profesionales:

- Guía para los profesionales sanitarios (PSs) para el servicio de inmunovigilancia y
- Guía de perfusión domiciliaria para los PSs

La guía para los profesionales sanitarios para el Servicio de Inmunovigilancia incluirá los siguientes elementos clave:

- Recomendaciones para las pruebas:
 - Se recomienda encarecidamente la recogida de muestras de suero de referencia antes de la primera perfusión.
 - Los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) se deben controlar regularmente y se debe considerar la realización de pruebas de anticuerpos-antifármaco (AAF) IgG si los pacientes no responden a la terapia.
 - Los pacientes tratados se pueden someter a pruebas de anticuerpos inhibidores si experimentan una disminución en el beneficio clínico a pesar del tratamiento continuado con Nexviadyme.
 - La prueba inmunológica realizada tras acontecimientos adversos, que incluye AAF IgG e inmunoglobulina E (IgE), se debe considerar para pacientes con riesgo de reacción alérgica o reacción anafiláctica previa a Myozyme (alglucosidasa alfa).
 - La prueba inmunológica realizada tras acontecimientos adversos también se debe considerar en pacientes que experimentan reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) moderadas/graves o recurrentes que sugieren reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.
- Pruebas prácticas del servicio de pruebas y datos de contacto
 - Descripción de los servicios de pruebas: pruebas disponibles, indicación para la prueba, tipo de muestra, frecuencia de la prueba, tiempo de recogida.
 - Procedimiento para la prueba: diagrama que resume los pasos principales para el PS que solicita los servicios de pruebas especiales.

La guía de perfusión domiciliaria para los PSs que servirá como documento de formación para los PSs que realizarán la perfusión en casa deberá contener los siguientes elementos clave:

- Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria, incluido el equipo, el tratamiento previo y los tratamientos de emergencia.
- Detalles sobre la preparación y administración de Nexviadyme, incluidos todos los pasos de preparación, reconstitución, dilución y administración.
- Evaluación médica del paciente antes de la administración de la perfusión en casa.
- Información sobre los signos y síntomas relacionados con las reacciones asociadas a la perfusión y acciones recomendadas para la gestión de las RAMs cuando se presentan los síntomas.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nexviadyme 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
avalglucosidasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de avalglucosidasa alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Glicina
Manitol
Polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial
5 viales
10 viales
25 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar inmediatamente después de la dilución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1579/001 1 vial
EU/1/21/1579/002 5 viales
EU/1/21/1579/003 10 viales
EU/1/21/1579/004 25 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Nexviadyme 100 mg polvo para concentrado
avalglucosidasa alfa
Vía IV después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

Sanofi B.V.-NL

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Nexviadyme 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión avalglucosidasa alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nexviadyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Nexviadyme
3. Cómo se administra Nexviadyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nexviadyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nexviadyme y para qué se utiliza

Qué es Nexviadyme

Nexviadyme contiene una enzima llamada avalglucosidasa alfa; es una copia de la enzima natural llamada alfa-glucosidasa ácida (GAA) que falta en las personas con enfermedad de Pompe.

Para qué se utiliza Nexviadyme

Nexviadyme se utiliza para tratar a personas de todas las edades que tienen la enfermedad de Pompe.

Las personas con enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA). Esta enzima ayuda a controlar los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono) en el organismo. El glucógeno proporciona energía al organismo, pero en la enfermedad de Pompe se acumulan altos niveles de glucógeno en diferentes músculos y los dañan. El medicamento reemplaza la enzima que falta para que el organismo pueda reducir la acumulación de glucógeno.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Nexviadyme

No use Nexviadyme

Si ha tenido reacciones alérgicas (hipersensibilidad) potencialmente mortales a la avalglucosidasa alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) y estas reacciones ocurrieron nuevamente después de interrumpir y reiniciar el medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Nexviadyme.

Contacte con su médico inmediatamente si el tratamiento con Nexviadyme causa:

- reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia (una reacción alérgica grave) - ver la sección “Posibles efectos adversos”, a continuación, para conocer los síntomas
- reacción asociada a la perfusión mientras está recibiendo el medicamento o en las pocas horas posteriores - ver la sección “Posibles efectos adversos”, a continuación, para conocer

los síntomas

También informe a su médico si tiene hinchazón en las piernas o hinchazón generalizada de su cuerpo. Su médico decidirá si debe interrumpir la perfusión de Nexviadyme y le dará el tratamiento médico adecuado. Su médico también decidirá si puede seguir recibiendo avalglucosidasa alfa.

Otros medicamentos y Nexviadyme

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No hay información sobre el uso de Nexviadyme en mujeres embarazadas. No debe recibir Nexviadyme durante el embarazo a menos que su médico se lo recomiende específicamente. Su médico y usted deben decidir si puede usar Nexviadyme si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Nexviadyme puede tener un efecto menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que pueden producirse mareos, presión arterial baja y somnolencia como reacciones asociadas a la perfusión, esto puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas el día de la perfusión.

3. Cómo se administra Nexviadyme

Nexviadyme se le administrará bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

Es posible que le administren otros medicamentos antes de recibir Nexviadyme, para reducir algunos efectos adversos. Dichos medicamentos incluyen un antihistamínico, un esteroide y un medicamento (como paracetamol) para reducir la fiebre.

La dosis de Nexviadyme se basa en su peso y se le administrará una vez cada 2 semanas.

- La dosis recomendada de Nexviadyme es de 20 mg/kg de peso corporal.

Perfusión domiciliaria

Su médico puede considerar que pueda recibir perfusión domiciliaria de Nexviadyme si es seguro y conveniente hacerlo. Si tiene algún efecto adverso durante una perfusión de Nexviadyme, el responsable de la perfusión domiciliaria puede interrumpir la perfusión y comenzar el tratamiento médico adecuado.

Instrucciones para un uso adecuado

Nexviadyme se administra mediante goteo en una vena (perfusión intravenosa). Se suministra al profesional sanitario en forma de polvo para mezclar con agua estéril y para después diluirlo con glucosa antes de su perfusión.

Si recibe más Nexviadyme del que debe

Una velocidad de perfusión excesiva de Nexviadyme puede provocar sofocos.

Si olvida su dosis de Nexviadyme

Si ha olvidado una perfusión, póngase en contacto con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Nexviadyme

Consulte con su médico si desea interrumpir el tratamiento con Nexviadyme. Los síntomas de su enfermedad pueden empeorar si interrumpe el tratamiento.

4. Posibles efectos adversos

Los efectos adversos ocurren principalmente mientras los pacientes reciben la perfusión de Nexviadyme o poco después. Debe informar a su médico inmediatamente si experimenta una reacción asociada a la perfusión o una reacción alérgica. Su médico puede darle medicamentos antes de su perfusión para prevenir estas reacciones.

Reacciones asociadas a la perfusión

La mayoría de las reacciones asociadas a la perfusión son leves o moderadas. Los síntomas de la reacción asociada a la perfusión incluyen malestar torácico, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, escalofríos, tos, diarrea, fatiga, cefalea, enfermedad de tipo gripal, náuseas, vómitos, ojos rojos, dolor en brazos y piernas, enrojecimiento de la piel, picor de la piel, erupción cutánea y habones.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas pueden incluir síntomas como dificultad respiratoria, presión en el pecho, rubefacción, tos, mareos, náuseas, enrojecimiento de las palmas y los pies, picor de las palmas y los pies, hinchazón del labio inferior y la lengua, bajo nivel de oxígeno en la sangre y erupción cutánea.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hipersensibilidad
- Cefalea
- Náuseas
- Picor de la piel
- Erupción cutánea

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Anafilaxia (reacción alérgica grave)
- Mareos
- Somnolencia
- Temblor (agitación)
- Sensación de ardor
- Ojos rojos
- Picor en los ojos
- Hinchazón del párpado
- Palpitaciones
- Rubefacción
- Aumento de la presión arterial
- Presión arterial baja
- La piel y los labios se vuelven azules
- Sofocos
- Piel pálida
- Tos
- Dificultad respiratoria
- Irritación de la garganta
- Dolor de boca y garganta
- Diarrea
- Vómitos
- Hinchazón de los labios
- Lengua hinchada

- Dolor abdominal (del vientre)
- Dolor abdominal superior (del vientre)
- Indigestión
- Habones
- Enrojecimiento de las manos
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción cutánea roja
- Sudoración excesiva
- Erupción cutánea con picor
- Placa de la piel
- Espasmos musculares
- Dolores musculares
- Dolor en brazos o piernas
- Dolor de costado
- Fatiga
- Escalofríos
- Fiebre
- Malestar torácico
- Dolor
- Enfermedad de tipo gripal
- Dolor en el lugar de la perfusión
- Bajo nivel de oxígeno en sangre
- Debilidad
- Hinchazón de la cara
- Sensación de frío o calor

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de los ojos
- Entumecimiento u hormigueo
- Lagrimeo
- Latidos cardíacos adicionales
- Respiración rápida
- Hinchazón de garganta
- Entumecimiento en la boca, lengua o labios
- Hormigueo en la boca, lengua o labios
- Dificultad para tragar
- Hinchazón de la piel
- Decoloración de la piel
- Dolor facial
- Aumento de la temperatura corporal
- Extravasación en el lugar de la perfusión
- Dolor articular en el lugar de la perfusión
- Erupción cutánea en el lugar de la perfusión
- Reacción en el lugar de la perfusión
- Picor en el lugar de la perfusión
- Edema localizado
- Hinchazón en los brazos y las piernas
- Ruidos respiratorios anormales (sibilancias)
- Análisis de sangre para inflamación
- Sensación reducida al tacto, el dolor y la temperatura
- Malestar oral (incluida la sensación de ardor en los labios)

Los efectos adversos notificados en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nexviadyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Solución reconstituida:

Después de la reconstitución, se recomienda diluir inmediatamente. La solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas cuando se mantiene en nevera entre 2 °C y 8 °C.

Solución diluida:

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. La solución diluida se puede conservar durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguida de 9 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nexviadyme

El principio activo es avalglucosidasa alfa. Un vial contiene 100 mg de avalglucosidasa alfa.

Después de la reconstitución, la solución contiene 10 mg de avalglucosidasa alfa por ml y, después de la dilución, la concentración varía de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml.

Los demás componentes son:

- Histidina
- Hidrocloruro de histidina monohidrato
- Glicina
- Manitol
- Polisorbato 80

Aspecto del producto y contenido del envase

Avalglucosidasa alfa es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial (100 mg/vial). Cada envase contiene 1, 5, 10 o 25 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

El polvo es de color blanco a amarillo pálido. Después de la reconstitución, es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido. La solución reconstituida se debe diluir posteriormente.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Reconstitución:

Utilice una técnica aséptica durante la reconstitución.

1. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso individual del paciente y la dosis recomendada de 20 mg/kg o 40 mg/kg.
Peso del paciente (kg) × dosis (mg/kg) = dosis del paciente (en mg). Dosis del paciente (en mg) dividida por 100 mg/vial = número de viales que hay que reconstituir. Si el número de viales incluye una fracción, redondee hasta el siguiente número entero.
Ejemplo: peso del paciente (16 kg) × dosis (20 mg/kg) = dosis del paciente (320 mg). 320 mg dividido por 100 mg/vial = 3,2 viales; por lo tanto, se deben reconstituir 4 viales.
Ejemplo: peso del paciente (16 kg) × dosis (40 mg/kg) = dosis del paciente (640 mg). 640 mg dividido por 100 mg/vial = 6,4 viales; por lo tanto, se deben reconstituir 7 viales.
2. Saque de la nevera el número requerido de viales necesarios para la perfusión y espere durante aproximadamente 30 minutos para permitir que alcancen la temperatura ambiente.
3. Reconstituya cada vial inyectando lentamente 10,0 ml de agua para preparaciones inyectables (*water for injection*, WFI, por sus siglas en inglés) en cada vial. Cada vial dará lugar a 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Evite el impacto violento del WFI sobre el polvo y la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el agua para preparaciones inyectables mediante goteo por la pared interior del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado. Inclíne y gire suavemente cada vial. No lo invierta, de vueltas o agite.
4. Realice una inspección visual inmediata de los viales reconstituidos para comprobar que la solución no contiene partículas ni ha cambiado de color. Si en la inspección inmediata se observan partículas o si la solución se decolora, no la use. Deje que la solución se disuelva.

Dilución

1. Se debe diluir la solución reconstituida en glucosa al 5 % en agua hasta una concentración final de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Consulte la tabla 1 para conocer el volumen de perfusión total recomendado en función del peso del paciente.
2. Extraiga lentamente el volumen de la solución reconstituida de cada vial (calculado según el peso del paciente).

3. Añada la solución reconstituida lenta y directamente a la solución de glucosa al 5 %. Evite la formación de espuma o la agitación de la bolsa para perfusión. Evite la introducción de aire en la bolsa para perfusión.
4. Invierta cuidadosamente o masajee la bolsa para perfusión para mezclar. No agitar.
5. Para evitar la administración de partículas introducidas de manera inadvertida durante la preparación de la dosis IV, se recomienda utilizar un filtro en línea de 0,2 µm con baja unión a proteínas plasmáticas para administrar Nexviadyme. Una vez completada la perfusión, lave la línea intravenosa con glucosa al 5 % en agua.
6. No administre Nexviadyme en la misma línea intravenosa con otros medicamentos.

Tabla 1: Volúmenes de perfusión intravenosa estimados para la administración de Nexviadyme por peso del paciente a dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen total de perfusión (ml) para 20 mg/kg	Volumen total de perfusión (ml) para 40 mg/kg
1,25 a 5	50	50
5,1 a 10	50	100
10,1 a 20	100	200
20,1 a 30	150	300
30,1 a 35	200	400
35,1 a 50	250	500
50,1 a 60	300	600
60,1 a 100	500	1 000
100,1 a 120	600	1 200
120,1 a 140	700	1 400
140,1 a 160	800	1 600
160,1 a 180	900	1 800
180,1 a 200	1 000	2 000

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Perfusión domiciliaria

Se debe considerar la perfusión de Nexviadyme en casa para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones y que no tengan antecedentes de RAPs moderadas o graves durante algunos meses. La decisión de pasar al paciente a la perfusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que trata al paciente. Las comorbilidades subyacentes de un paciente y la capacidad de cumplir con los requisitos de la perfusión domiciliaria se deben tener en cuenta al evaluar la elegibilidad del paciente para recibir perfusión domiciliaria. Se deben considerar los siguientes criterios:

- El paciente no debe tener una condición concurrente en curso que, en opinión del médico, pueda afectar a la capacidad del paciente para tolerar la perfusión.
- El paciente se considera médicamente estable. Se debe completar una evaluación detallada antes de iniciar la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe haber recibido perfusiones de Nexviadyme supervisadas por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes de Pompe durante unos meses que podrían ser tanto en un hospital como en otro entorno adecuado para la atención ambulatoria. La documentación de un patrón de perfusiones bien toleradas sin RAPs, o RAPs leves que se han controlado con medicación previa, es un requisito previo para el inicio de la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los procedimientos de la perfusión domiciliaria.
- La infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión domiciliaria, incluido el entrenamiento, se deben establecer y estar disponibles para el profesional

sanitario. El profesional sanitario debe estar disponible en todo momento durante la perfusión domiciliaria y un tiempo determinado después de la perfusión, según la tolerancia del paciente antes de comenzar la perfusión domiciliaria.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, el proceso de perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Es posible que sea necesario realizar las perfusiones posteriores tanto en un hospital como en otro entorno adecuado para la atención ambulatoria hasta que no se presente tal reacción adversa. La dosis y la velocidad de perfusión no se deben cambiar sin consultar al médico que trata al paciente.