# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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-glukozidazdır ve Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde (CHO) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

**Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 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-glukozidaz [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 nöromüsküler hastalıklar konusunda deneyimli bir hekim tarafından yönetilmelidir.

NEXVIAZYME uygulaması sırasında kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanı da dahil olmak üzere uygun tıbbi izleme ve destek önlemleri hazır bulunmalıdır.

- NEXVIAZYME intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Hastaların vücut ağırlığına göre aşağıdaki şekilde uygulanır:

    - Otuz kg veya daha fazla önerilen doz iki haftada bir 20 mg/kg vücut ağırlığına
    - Otuz kg'dan daha az, önerilen doz iki haftada bir 40 mg/kg vücut ağırlığına

- Başlangıçta önerilen infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon (İİR) belirtileri yoksa, infüzyon hızı her 30 dakikada bir kademeli olarak artırılmalıdır. Bir veya daha fazla doz atlanırsa, NEXVIAZYME tedavisine mümkün olan en kısa sürede yeniden başlayın ve bundan sonraki infüzyonlar arasındaki 2 haftalık aralığı koruyunuz.

**Uygulama şekli:**

NEXVIAZYME flakonları yalnızca tek kullanımlıktır ve intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

- NEXVIAZYME kullanılmadan önce sulandırılmalı ve seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6)

- NEXVIAZYME uygulamasından önce antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidler ile ön tedavi uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

- NEXVIAZYME uygulaması sırasında kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanı da dahil olmak üzere uygun tıbbi izleme ve destek önlemleri hazır bulunmalıdır.

*Uygulama talimatları*

1. Seyreltilmiş çözelti buzdolabında saklandıysa, infüzyondan önce çözeltinin oda sıcaklığına dengelenmesini 30 dakika bekleyiniz.

2. NEXVIAZYME'yi uygulamak için, düşük protein bağlanma 0,2 mikrometrelik bir hat-içi filtre kullanılması önerilir.

3. İnfüzyon hastanın yanıtına ve konforuna göre belirlenen şekilde, aşamalı olarak uygulanmalıdır.

    <u>Önerilen doz 20 mg/kg olduğunda</u>

    - *İlk ve sonraki infüzyonlar:* Başlangıçta önerilen infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir (bkz Tablo 1). Aşırı duyarlılık veya infüzyon ile ilişkili reaksiyonların (İİR) belirtisi olmazsa, aşağıdaki üç adımın her birinde infüzyon hızı her 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır: 3 mg/kg/saat, 5 mg/kg/saat ve ardından 7 mg/kg/saat. Ardından infüzyon tamamlanana kadar infüzyon hızı 7 mg/kg/saat olarak sabit tutulur. Toplam infüzyon süresi yaklaşık olarak 4 ila 5 saattir.

**Tablo 1: 20 mg/kg Dozda Önerilen İnfüzyon Hızları**

| Doz | Adım 1 | Adım 2 | Adım 3 | Adım 4 | Adım 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 20mg/kg | 1mg/kg/saat | 3 mg/kg/saat | 5 mg/kg/saat | 7 mg/kg/saat | Devam<br>7 mg/kg/saat |

*İnfüzyona 1. adımda başlayınız ve infüzyonla ilişkili reaksiyon yoksa, infüzyon hızı infüzyon adımlarına göre sırayla her 30 dakikada bir kademeli olarak devam ediniz (toplam süre yaklaşık 4 ila 5 saattir).*

Önerilen doz 40 mg/kg olduğunda

- *İlk infüzyon:* Başlangıçta önerilen başlangıç infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir. Aşırı duyarlılık ve infüzyon 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:* Başlangıçta önerilen infüzyon hızı 1 mg/kg/saattir (bkz. Tablo 2). Aşırı duyarlılık veya İİR belirtileri olmazsa infüzyon hızı her 30 dakikada bir kademeli olarak artırılır. Uygulamada, yukarıdaki 4 basamaklı proses veya aşağıdaki 5 basamaklı proses kullanılabilir:
  Üç 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. Beş basamaklı proseste toplam infüzyon süresi yaklaşık 5 saattir.

**Tablo 2: 40 mg/kg Dozda Önerilen İnfüzyon Hızları**

| Doz :<br>40 mg / kg | Adım 1 | Adım 2 | Adım 3 | Adım 4 | Adım 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Başlangıç<br>İnfüzyon hızı | 1mg/kg/saat | 3 mg/kg/saat | 5 mg/kg/saat | 7 mg/kg/saat | Devam<br>7 mg/kg/saat |
| Sonraki<br>infüzyonlar<br>(isteğe bağlı) | 1mg/kg/saat | 3 mg/kg/saat | 6 mg/kg/saat | 8 mg/kg/saat | Devam<br>10 mg/kg/saat |

*İnfüzyonu 1. adımda başlatın ve infüzyonla ilişkili reaksiyon yoksa, infüzyon hızı infüzyon adımlarına göre sırayla her 30 dakikada bir artırılır. İlk infüzyon için toplam süre yaklaşık 7 saattir ve isteğe bağlı olarak toplam süreyi 5 saate düşürmek için sonraki infüzyonların hızı artırılabilir.*

4. İnfüzyon tamamlandıktan sonra intravenöz hattı % 5 dekstroz enjeksiyonu ile yıkayınız.

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) veya şiddetli infüzyon ile ilişkili reaksiyon (İİR) durumunda, NEXVIAZYME uygulamasını derhal durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu veya İİR durumunda öneriler için (bkz. Bölüm 4.4).

- Hafif ila orta şiddette aşırı duyarlılık reaksiyonu veya hafif ila orta şiddette İİR durumunda, infüzyonun geçici olarak 30 dakika durdurulması veya infüzyon hızının % 50 yavaşlatılması ve uygun tıbbi tedavinin başlatılması düşünülmelidir.

    - Semptomlar infüzyonu durdurmaya veya yavaşlatmaya rağmen 30 dakikadan uzun süre devam ederse, infüzyon durdurulmalı ve hasta izlenmelidir. Semptomlar reaksiyonun meydana geldiği hızın % 50'sinde azaldığında, uygun ön tedaviyle aynı gün içerisinde infüzyonun yeniden başlatılması düşünülmelidir.

    - Semptomlar infüzyonu durdurduktan sonra azalırsa, infüzyon reaksiyonun meydana geldiği hızın % 50' sinde devam ettirilmelidir ve daha sonra infüzyon hızın tolere edildiği şekilde her 15 ila 30 dakikada bir % 50 arttırılmalıdır. Alternatif olarak, semptomlar infüzyonu yavaşlattıktan sonra azalırsa, infüzyonu tolere edildiği şekilde azaltılmış hızda tamamlanmalıdır.

    - Bir sonraki infüzyondan başlayarak, reaksiyonun meydana geldiği infüzyon hızına ulaşılana kadar infüzyon hızı arttırılmalıdır. Önerilen infüzyon hızına ulaşılana kadar infüzyon hızının kademeli bir biçimde arttırılmaya devam edilmesi düşünülmelidir. Hasta yakından takip edilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği**
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Avalglukozidaz alfa'nın orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

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

**Geriyatrik popülasyon :**
NEXVIAZYME ile yapılan klinik çalışmalar, 65 ila 74 yaşları arasında 13 hasta ve 75 yaş ve üzeri 4 hastayı içermiştir. Yaşlı hastalarda önerilen doz, genç yetişkin hastalarda önerilen doz ile aynıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Avalglukozidaz alfa'nın Bir yaş ve daha küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bir yaş 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

*İzlenebilirlik*
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

*Anafilaksiyi de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları*

NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi dahil yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.8).

NEXVIAZYME klinik çalışmalarında, NEXVIAZYME ile tedavi edilen 67 (% 48) hasta aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır, bunlardan 6'sı (% 4) şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları bildiren hasta ve 3'ü (% 2) anafilaksi yaşayan hasta olmak üzere; anafilaksi yaşayan 2 hasta ise çalışmadan ayrılmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bazıları IgE aracılı olarak gerçekleşmiştir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (örn. anafilaksi) semptomları arasında göğüs rahatsızlığı, eritem, yaygın ödem, hipotansiyon, hipoksi, döküntü, solunum sıkıntısı, dil ödemi ve ürtiker yer almaktadır.

NEXVIAZYME uygulamasından önce antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidlerle ön tedaviyi göz önünde bulundurulmalıdır.

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 uygulanabilir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan hastalarda, NEXVIAZYME'ye karşı duyarsızlaştırma uygulamaları düşünülebilir. NEXVIAZYME'nin yeniden uygulanmasına karar verilirse, hastanın infüzyonu tolere ettiğinden emin olunmalıdır. Önerilen doza ulaşmak için dozaj (doz ve/veya hız) 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).

İİR'lar tüm klinik çalışmalarda NEXVIAZYME ile tedavi edilen 48 hastada (% 34) bildirimde bulunmuştur. Bu çalışmalarda, NEXVIAZYME ile tedavi edilen 5 hasta (% 4) göğüs rahatsızlığı, kan basıncında azalma veya artış, disfaji, eritem, yaygın ödem, hipoksi, mide bulantısı, solunum sıkıntısı, dil ödemi ve ürtiker semptomları dahil olmak üzere 10 ciddi İİR bildirmiştir. İİR'ların çoğu hafif ila orta şiddette olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan İİR'lar göğüs rahatsızlığı, öksürük, baş dönmesi, eritem, kızarma, mide bulantısı, konjontival hiperemi, solunum sıkıntısı ve ürtikerdir. Daha yüksek ADA titrelerine sahip hastalarda İİR insidansında artış gözlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.8)

NEXVIAZYME uygulamasından önce, İİR riskini azaltmak için antihistaminikler, ateş düşürücüler ve/veya kortikosteroidlerle ön tedavi düşünülmelidir. Ancak, ön tedaviyi aldıktan sonra hastalarda İİR'ler hala ortaya çıkabilir.

Şiddetli bir İİR meydana gelirse, NEXVIAZYME'yi derhal kesilmelidir ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Şiddetli bir İİR'den sonra NEXVIAZYME'yi tekrar uygulamanın faydalarını ve risklerini göz önünde bulundurunuz. Hastalar, önerilen dozajdan daha düşük bir dozajda daha yavaş infüzyon hızları kullanılarak, yeniden tedavi uygulanması deneyimleyebilirler. Hasta infüzyonu tolere ettiğinde, önerilen doza ulaşmak için dozaj (doz ve / veya hız) artırılabilir.

Hafif veya orta şiddette bir İİR meydana gelirse, infüzyonu geçici olarak durdurmayı veya infüzyon hızını yavaşlatmayı düşününüz. NEXVIAZYME infüzyonu sırasında akut altta yatan bir hastalığı olan hastalar İİR'lar için daha büyük risk altında gibi görünmektedir. İleri Pompe hastalığı olan hastalarda kalp ve solunum fonksiyonları bozulmuş olabilir ve bu da onları İİR'lardan kaynaklanan ciddi komplikasyonlara karşı daha yüksek riske sokabilir.

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).

*İmmünojenisite*
Tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikorları hem daha önce tedavi görmemiş (% 95) hem de daha önce tedavi görmüş hastalarda (% 62) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları, anti-ilaç antikorlarının 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).

Hasta tedaviye yanıt vermezse anti-ilaç antikor testi düşünülebilir. Daha önce avalglukozidaz 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.

*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 NEXVIAZYME uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, infüzyon sırasında kardiyak veya solunum durumlarında ciddi alevlenme riski altında olabilir. Nexviazyme infüzyonu sırasında uygun tıbbi destek ve izleme önlemleri hazır olmalıdır ve bazı hastalar, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre daha uzun gözlem sürelerine ihtiyaç duyabilir. Hastalarda infüzyon süresince hayati bulguların daha sık izlenmesi önerilmektedir.

*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.

## 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.

**Geriyatrik 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 avalglukozidaz 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, fetüs için olanlar da dahil olmak üzere potansiyel risklerden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır (bkz Bölüm 5.3).

**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).

**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).

## 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, tansiyon düşüklüğü ve yorgunluk rapor edildiğinden, infüzyonun yapıldığı gün bu durumun araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır(bkz.Bölüm 4.8).

## 4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlik profilinin özeti
Nexviazyme ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ciddi advers reaksiyonlar arasında hastaların % 1,4'ünde solunum sıkıntısı ve titreme; % 0,7'sinde ise baş ağrısı, dispne, hipoksi, dil ödemi, bulantı, pruritus, ürtiker, cilt renginde değişiklik, göğüs rahatsızlığı, pireksi, kan basıncında artış veya azalma, vücut sıcaklığında artış, kalp hızında artış ve oksijen satürasyonunda azalma yer almıştır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaların % 60,6'sında, anafilaksi % 2,8'inde ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR'lar) hastaların % 39,4'ünde bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda Nexviadyme alan hastaların toplam %4,9'unda tedavi kalıcı olarak sonlandırılmıştır. Hastaların % 2,8'i, Nexviazyme ile ilişkili olduğu değerlendirilen şu olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır: solunum sıkıntısı, göğüs rahatsızlığı, baş dönmesi, öksürük, bulantı, flushing, oküler hiperemi, ürtiker ve eritem.En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) (> % 5) pruritus (% 13,4), bulantı (% 12), baş ağrısı (% 10,6), döküntü (% 10,6), ürtiker (% 8,5), titreme (% 7,7), yorgunluk (% 7,7) ve eritem (% 5,6) olmuştur.

Dört klinik çalışmadan (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO ve LTS13769/NEO-EXT) elde edilen birleştirilmiş güvenlilik analizine, Nexviazyme ile tedavi edilen toplam 142 hasta (118 yetişkin ve 24 pediatrik hasta [pediatrik hastalardan biri doğrudan Çalışma 1'in açık etiketli uzatma dönemine dahil edilmiştir]) dahil edilmiştir.

Pompe hastalığı popülasyonunda yapılan klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar

Dört klinik çalışmadan (Pompe hastalığı popülasyonunda, çalışma 1 dahil) elde edilen birleştirilmiş güvenlilik analizi (85 aya kadar tedavi ve ortalama 26 ay maruziyet) NEXVIAZYME ile tedavi edilen toplam 141 hastayı (118 yetişkin ve 23 pediyatrik hasta) içermiştir.

NEXVIAZYME ile tedavi edilen 2 veya daha fazla hastada bildirilen ciddi advers reaksiyonlar solunum güçlüğü, titreme ve ateş olmuştur. Advers reaksiyonlar yetişkin ve pediyatrik popülasyonda benzer olmuştur.

Klinik çalışmalarda NEXVIAZYME ile tedavi edilen toplam 4 hasta advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi tamamen bırakmıştır; bu hastalardan 3'ü NEXVIAZYME'yi ciddi bir advers reaksiyon nedeniyle bırakmıştır.

Birleştirilmiş güvenlilik analizinde popülasyonda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (>%5) karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, bulantı, yorgunluk, eklem ağrısı , kaslarda ağrı ve hassasiyet, baş dönmesi, kusma, ateş, abdominal ağrı, citte kaşıntı, döküntü, kızarma, eritem, üst abdominal ağrı, titreme, öksürük, ürtiker, nefes darlığı, hipertansiyon ve tansiyon düşüklüğü olmuştur.
NEXVIAZYME ile tedavi edilen 48 ( % 34 ) hastada İİR'lar bildirilmiştir. NEXVIAZYME ile tedavi edilen 6 (% 4) hasta göğüs rahatsızlığı, kan basıncında azalma veya artış, disfaji, eritem, yaygın ödem, hipoksi, bulantı, solunum sıkıntısı, dil ödemi ve ürtiker semptomları dahil olmak üzere 13 ciddi İİR bildirmiştir. Birden fazla hastada bildirilen İİR'lar arasında göğüs rahatsızlığı, siyanoz, kan basıncında azalma veya artış, ishal, baş dönmesi, eritem, yorgunluk, sıcak veya soğuk hissi, yaygın ödem, baş ağrısı, hiperhidroz, hipoksi, grip benzeri hastalık, bulantı, kaşıntı, döküntü, solunum sıkıntısı, taşikardi, boğaz tahrişi, dil ödemi, titreme ve kusma yer almaktadır.

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

Advers reaksiyonların listesi
Advers ilaç reaksiyonları () MedDRA Sistem Organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000).

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**
Yaygın olmayan: Konjonktivit

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**
Çok yaygın: Hipersensitivite
Yaygın: Anafilaksi

**Sinir sistemi hastalıkları:**
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, tremor, yanma hissi, uyku hali
Yaygın olmayan: Parestezi

**Göz Hastalıkları:**
Yaygın: Oküler hiperemi, konjonktival hiperemi, gözde kaşıntı, göz kapağı ödemi
Yaygın olmayan: Göz yaşında artış

**Kardiyak hastalıkları**
Yaygın: Taşikardi
Yaygın olmayan: Ventriküler ekstrasistol

**Vasküler hastalıkları**
Yaygın: Hipertansiyon, kızarma, hipotansiyon, siyanoz, sıcak basması, solukluk

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**
Yaygın: Öksürük, dispne, solunum sıkıntısı, boğazda tahriş, orofaringeal ağrı
Yaygın olmayan: Taşipne, larenks ödemi

**Gastrointestinal hastalıklar:**
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Diyare, kusma, dudak şişmesi, dilde şişme, abdominal ağrı, üst karın ağrısı, dispepsi
Yaygın olmayan: Oral hipoestezi, oral parestezi, disfaji

**Deri ve derialtı doku hastalıkları:**
Çok yaygın: Pruritus, raş
Yaygın: Ürtiker, eritem, palmar eritem, hiperhidroz, eritematöz döküntü, kaşıntılı döküntü, deri plağı
Yaygın olmayan: Anjiyoödem, cilt renk değişikliği

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**
Yaygın: Kas krampları, miyalji, ekstremitede ağrı, yan ağrısı

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Yaygın: Yorgunluk, titreme, göğüste rahatsızlık, ağrı, influenza benzeri hastalık, infüzyon yerinde ağrı, pireksi, asteni, yüzde ödem, üşüme hissi, sıcak hissetme, halsizlik
Yaygın olmayan: Yüzde ağrı, hipertermi, infüzyon bölgesinde ekstravazasyon, infüzyon bölgesinde eklem ağrısı, infüzyon bölgesinde raş, infüzyon bölgesinde reaksiyon, infüzyon bölgesinde ürtiker, lokalize ödem, periferal şişme,

**Araştırmalar**
Yaygın: Kan basıncında artış, oksijen satürasyonunda azalma, vücut sıcaklığında artış
Yaygın Olmayan: Kalp atış hızında artış, anormal nefes alma, kompleman faktörde artış, immune 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 (LOPD) 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).

Kırk dokuz 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 hiçbiri 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, döküntü, 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 güvenlilik analizinde, 86 /142 (% 60, 6) hasta aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır; bunlar arasında şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanan 7/142 (% 4,9) hasta ve anafilaksi yaşayan 4/142 (%2,8) hasta bulunmaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından bazılarının IgE aracılı olduğu tespit edilmiştir. Anafilaksi belirti ve semptomları arasında dilde ödem, tansiyon düşüklüğü , hipoksi solunum güçlüğü, göğüste basınç hissi, yaygın ödem, genel kızarma, sıcaklık hissi, öksürük, baş dönmesi, dizartri, boğazda sıkışma, disfaji, 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 dilde ödem, solunum yetmezliği, solunum güçlüğü, yaygın ödem, eritem, ürtiker ve döküntü yer almaktadır.

*İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar(İİRs)*
Havuzlanmış bir güvenlilik analizinde, klinik çalışmalarda avalglukosidaz alfa ile tedavi edilen hastaların yaklaşık 56/142'inde (% 39,4) RTI'ler bildirilmiştir. Hastaların 6/142'inde (% 4,2) solunum sıkıntısı, hipoksi, göğüste rahatsızlık hissi, genel ödem, dilde ödem, disfaji, bulantı, eritem, ürtiker ve kan basıncında artış gibi şiddetli İİR'ler bildirilmiştir. Birden fazla hastada bildirilen İİR'lar arasında solunum sıkıntısı, göğüs rahatsızlığı, dispne, öksürük, oksijen satürasyonunun azalması, boğaz tahrişi, dispepsi, mide bulantısı, kusma, ishal, dudak şişmesi, şişmiş dil, eritem, palmar eritem, döküntü, eritematöz döküntü, pruritus, ürtiker, hiperhidroz, cilt plağı, konjonktival hiperemi , göz kapağı ödemi, yüz ödemi, artmış veya azalmış kan basıncı, taşikardi, baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, yanma hissi, ağrı (ekstremite ağrısı, üst karın ağrısı, orofaringeal ağrı ve yan ağrısı dahil), uyuşukluk, halsizlik, yorgunluk, ateş, grip benzeri hastalık, titreme, kızarma, sıcak veya soğuk hissetme, siyanoz ve solukluk yer almaktadır.

İİR'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 İİR (13 / 51 [% 25,5]) bildirmiştir. Avalglukozidaz alfa grubundaki hastalarda şiddetli İİR'ler bildirilmemiştir ve alglukosidaz alfa grubundaki 2 hastada ( baş dönmesi, görme bozukluğu, tansiyon düşüklüğü , dispne, soğuk terleme ve titreme) bildirilmiştir. Avalglukozidaz alfa grubunda en sık bildirilen tedavi ile ortaya çıkan İİR'lar (2 hastanın üzerinde) pruritus (% 7,8) ve ürtiker (% 5,9) iken, alglukozidaz alfa grubunda bulantı (% 8,2), pruritus (% 8,2) ve kızarma (% 6,1) olmuştur. Yedi hastada (% 13,7) bildirilen İİR'lerin çoğunluğu avalglukozidaz alfa grubunda hafif düzeydedir ve alglukozidaz alfa grubunda 10 (% 20,4) hastada görülmüştür.

En az 145 haftaya kadar açık etiketli uzatma periyodu boyunca, çalışma süresince NEXVIAZYME tedavisine devam eden 12 (% 23,5) hastada İİR'lar bildirilmiştir. 1'den fazla hastada bildirilen İİR'lar bulantı, titreme, ateş, eritem, kaşıntı, ürtiker, döküntü ve göz hiperemi şeklindedir. NEXVIAZYME 'a geçen 21 (% 47,7) hastada İİR'lar bildirilmiştir; 1'den fazla hastada bildirilen İİR'lar baş ağrısı, bulantı, titreme, üşüme hissi, yorgunluk, solunum sıkıntısı, göğüs rahatsızlığı, eritem, kaşıntı, ürtiker, döküntü, eritematöz döküntü, cilt plağı ve yanma hissidir. Her iki gruptaki İİR sayısı zamanla azalmıştır.

*İmmunojenite : İlaca Karşı Antikor ile ilişkili Advers Reaksiyonlar*

Enzim replasman tedavisi (ERT)- naif NEXVIAZYME ile tedavi edilen hastalarda (ortalama 47 ay, 100 aya kadar tedavi) anti-ilaç antikor (ADA) tepe titresi ≥ 12.800 olan hastalarda İİR insidansı % 27 (12 / 44) iken, ADA tepe titresi < 12.800 olan hastalarda insidans % 33 (1/3) idir.

ERT deneyimi olan yetişkin hastalarda, ADA geliştiren hastalarda İİR ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme sıklığı, ADA negatif olan hastalara göre daha yüksektir.

Yetişkinlerde, daha önce ert tedavisi almamış olan hasta (ADA pik titresi 3.200) ve 2 ERT deneyimli hasta (tepe ADA titreleri; sırasıyla 800 ve 12.800) anafilaksi geliştirmişlerdir. Bir ERT deneyimli pediyatrik hasta (tepe ADA titresi 6.400) anafilaksi geliştirmiştir.

Gözlemlenen anti-ilaç antikorları (ADA) insidansı, büyük ölçüde testin duyarlılığına ve özgüllüğüne bağlıdır. Test yöntemlerindeki farklılıklar, aşağıda açıklanan çalışmalardaki ADA insidansının, NEXVIAZYME veya diğer avalglukozidaz alfa ürünleri de dahil olmak üzere diğer çalışmalardaki ADA insidansıyla anlamlı şekilde karşılaştırılmasını engellemektedir.

436,2 haftaya kadar (ortalama 204,7 hafta) her iki haftada bir 20 mg/kg NEXVIAZYME alan daha önce ert tedavisi almamış LOPD hastalarında, hastaların % 95'i (59/62) ADA geliştirmiştir. Serokonversiyona kadar geçen medyan süre 8 hafta olmuştur.

ADA çapraz reaktivite çalışmaları, avalglukozidaz alfa-ngpt'ye karşı gelişen antikorların alglukozidaz alfa'ya karşı çapraz reaktivite gösterdiğini göstermiştir.

Daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalarda, İİR oluşumu hem ADA pozitif hem de ADA negatif hastalarda gözlemlenmiştir. Daha yüksek IgG ADA titreleri ile İİR ve aşırı duyarlılık insidansında artış gözlemlenmiştir. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda, ADA titrelerinin

artmasıyla birlikte İİR insidansında da bir artış eğilimi gözlemlenmiştir; İİR'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 titresi olanlarda % 7,1'lik insidans ve ADA negatif olanlarda % 33,3 insidansa kıyasla, 12.800 ve üzerindeki yüksek ADA pik titresi aralığında bildirilmiştir. Enzim replasman tedavisi (ERT) deneyimi olan yetişkin hastalarda, tedaviyle ortaya çıkan ADA'yı geliştiren hastalarda İİR 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 pediyatrik hastalar arasında İİR'lerin oluşumu benzerdir. Pediyatrik hastalarda anafilaktik reaksiyon gelişmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

EFC14028/COMET klinik çalışmasında 2 hastada, NEXVIAZYME'e karşı gelişen Yüksek Kalıcı Antikor Titreleri (HSAT) bildirilmiştir ancak bu etkililik kaybıyla ilişkilendirilmemiştir. ADA çapraz reaktivite çalışmaları, hastaların çoğunluğunun alglukozidaz alfaya karşı çapraz reaktif antikorlar ürettiğini göstermiştir. Kırk dokuzuncu 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.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonda 1ve12 yaş arası (ortalama yaş 6,8) IOPD'li 19 pediyatrik hasta ve LOPD'li iki pediyatrik hasta ( 9 ve 16 yaş arası) 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, pediyatrik 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 glikojenoz olarak da bilinir), lizozomda glikojeni glikoza parçalayan lizozomal enzim asit α-glukozidaz (GAA) eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal bir glikojen metabolizması bozukluğudur.GAA eksikliği, çeşitli dokularda glikojenin intralizozomal birikimine neden olur.

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. Pompe hastalığı olan hastalarda NEXVİAZYME tedavisi, idrar Glc4 konsantrasyonlarında azalmaya (idrar kreatinin ile normalize edilmiş ve mmol Glc4/mol kreatinin olarak rapor edilmiştir) neden olmuştur.

Çalışma 1'deki ERT tedavisi almamış (ert-naif) LOPD hastalarında, başlangıç ortalama (SD) idrar Glc4 konsantrasyonu, daha önce tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa tedavi gruplarında sırasıyla 12,7 mmol/mol (10,10) ve 8,7 mmol/mol (5,04) olmuştur.

Yüzk kırk beşinci haftada, NEXVIAZYME'ye devam eden hastalarda ortalama idrar Glc4 konsantrasyonu 4,32 mmol/mol (4,28) ve alglukozidaz alfa'dan NEXVIAZYME'ye geçen hastalarda 5,25 mmol/mol (7,48) idir.

NEXVIAZYME'ye başlayan hastalarda, idrar Glc4 konsantrasyonundaki başlangıç konsantrasyonuna göre ortalama yüzdelik (SD) değişim 49. haftada -% 54 (24) ve 145. haftada -% 53 (73) idir. Alglukozidaz alfa'ya başlayan ve 49. haftada NEXVIAZYME'ye geçen hastalarda, idrar Glc4 konsantrasyonundaki başlangıç konsantrasyonuna göre ortalama yüzdelik (SD) değişim 49. haftada -% 11 (32) ve 145. haftada -% 48 (42) idir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

*Geç başlangıçlı Pompe hastalarında yapılan klinik çalışma*

Çalışma 1 (NCT02782741)), LOPD'li tedavi görmemiş hastalarda NEXVIAZYME'nin alglukozidaz alfa ile etkililiğini ve güvenliliği karşılaştıran randomize, çift kör, çok uluslu, çok merkezli bir çalışmadır.

Yüz hasta ( NEXVIAZYME'de 51 ve alglukozidaz alfa'da 49), başlangıçtaki zorlu vital kapasite (% FVC, tahmin edilen; < % 55 veya ≥ % 55), cinsiyet, yaş (<18 yaş veya ≥ 18 yaş) ve ülkeye (Japonya veya Japonya dışı) dayalı olarak 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, 49 hafta boyunca her iki haftada bir intravenöz olarak uygulanan 20 mg/kg NEXVIAZYME veya alglukozidaz alfa almıştır.

Kırk dokuz haftanın sonunda, Çalışma 1'deki tüm randomize hastalara, NEXVIAZYME almak ve en azından 145. haftaya kadar tedaviye devam etmek için açık etiketli uzatma tedavi dönemine girme seçeneği sunuldu.

Elli ikisi 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 (% tahmini) %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 periyodda kullanılan sonlanım noktaları ve elde edilen sonuçlar

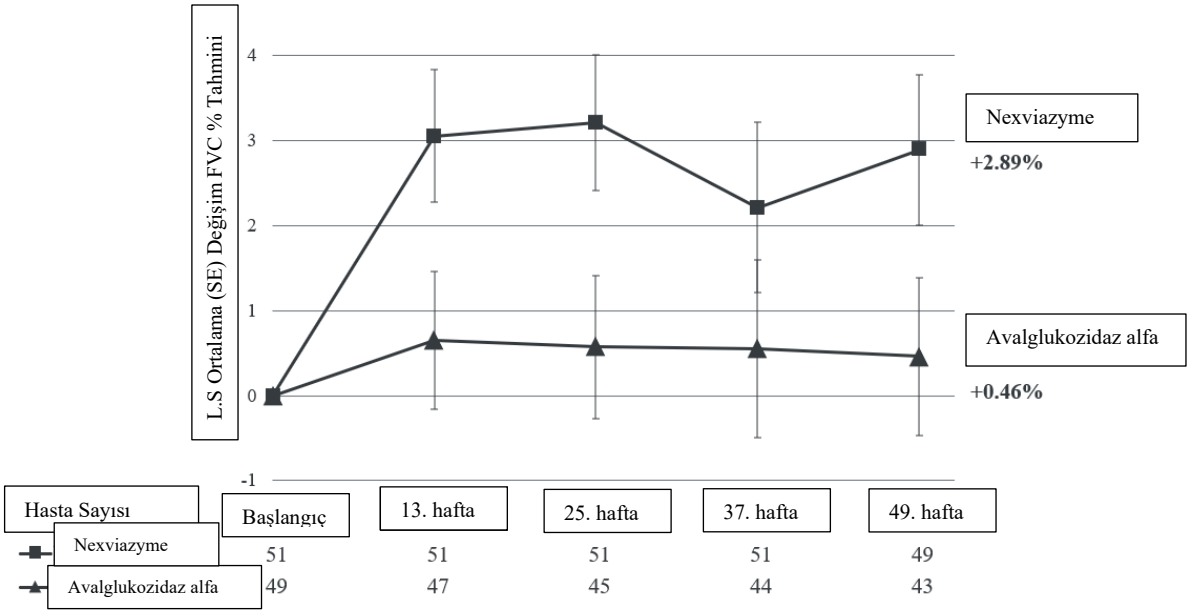
Çalışma 1'in birincil sonlanım noktası, başlangıçtan 49. haftaya kadar dik pozisyonda FVC'deki (% öngörülen) değişiklik olmuştur. Kırk dokuzuncu haftada, NEXVIAZYME ve alglukozidaz alfa ile tedavi edilen hastalar için FVC'deki (%öngörülen) en küçük kareler (LS) ortalama değişimi sırasıyla % 2,9 ve % 0,5 olmuştur. Tahmini tedavi farkı, NEXVIAZYME lehine % 2,4 olmuştur (% 95 GA: -0,1, 5,0) (bkz. Tablo 3). Şekil 1, Kırk dokuzuncu haftaya kadar tedavi grubuna göre zaman içinde FVC'de başlangıca göre (% öngörülen) LS ortalama değişikliğini göstermektedir.

**Tablo 3 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda dik pozisyondaki 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) | |

* 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 (% 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. Kırk dokuzuncu 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 4). Şekil 2, tedavi grubuna göre zaman içinde 6MWT mesafesinde başlangıca göre LS ortalama değişimi göstermektedir.

**Tablo 4 Tedavi görmemiş geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda 6-Dakikalık Yürüme Testi özet sonuçları (Çalışma 1)***

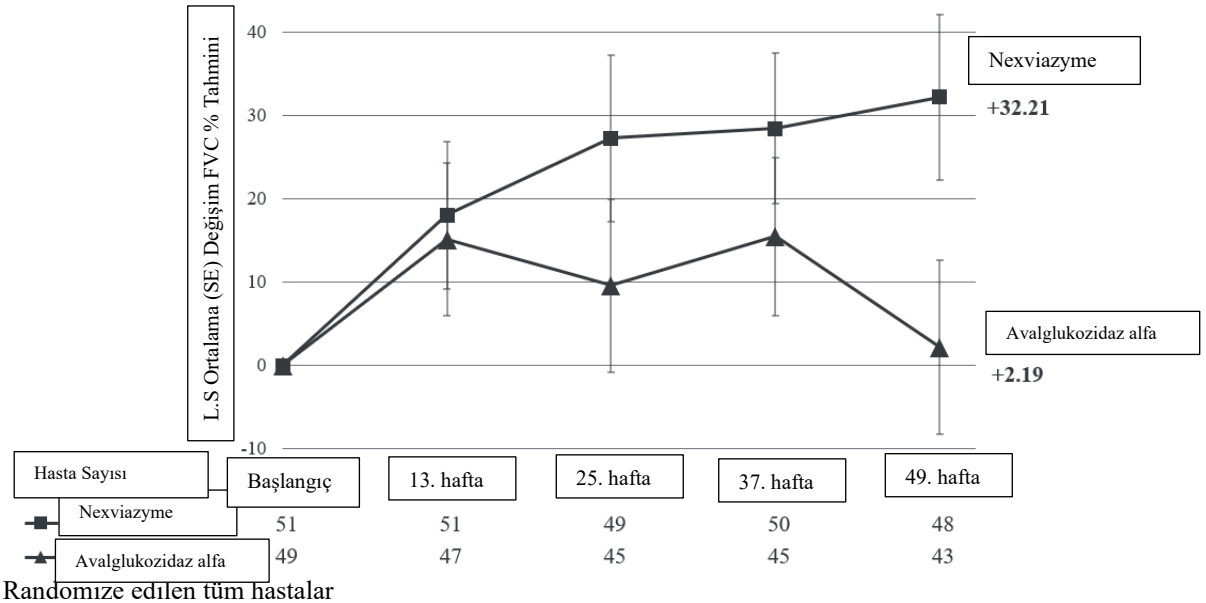
| | | NEXVIAZYME (n=51) | Alglukozidaz Alfa (n=49) |
|---|---|---|---|
| Tedavi öncesi başlangıç | Ortalama (SD) | 399,3 (110,9) | 378,1 (116,2) |
| 49. hafta | Ortalama (SD) | 441,3 (109,8) | 383,6 (141,1) |
| Başlangıçtan 49. haftaya kadar tahmin edilen değişim | LS ortalama (SE) | 32,2† (9,9) | 2,2† (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)***




* Randomize edilen tüm hastalar

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

**Genel Özellikler**

Avalglukozidaz alfa maruziyeti, 5 ila 20 mg/kg aralığında (≥ 30 kg veya üzeri vücut ağırlığına sahip geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalar için onaylı önerilen dozun 0,25 ila 1 katı veya < 30 kg'dan daha az 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
Vücut ağırlığı 30 kg'ın altında 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 ± SD plazma Cmaks değeri sırasıyla 259 ± 72 mcg/mL ve 242 ± 81 mcg/mL; 1. haftada ve 49. haftada avalglukozidaz alfa'nın ortalama ± SD plazma EAA (eğri altında kalan alan) değeri ise sırasıyla 1.290 ± 420 mcg·sa./mL ve 1.250 ± 433 mcg·sa./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.

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

Eliminasyon
Geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan hastalarda ortalama avalglukozidaz alfa-ngpt'nin ortalama toplam vücut klerensi 0,9 L/saat ve avalglukozidaz alfa-ngpt'nin ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 1,6 saattir.

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 antikorların 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

Geriyatrik 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 1ila 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 Cmaks değeri sırasıyla 175 ila 189 mcg/mL ve 250 ila 403 mcg/mL arasında olmuştur. Ortalama EAA iki haftada 20 mg/kg için 805 ila 923 mcg·sa./mL ve iki haftada bir 40 mg/kg için 1.720 ila 2.630 mcg·sa./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 L /dk.; 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 güvenlilik 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 HOEGD (hiçbir olumsuz etkinin görülmediği düzey) 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 HOEGD (hiçbir olumsuz etkinin görülmediği düzey) 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

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 dondurmayınız.

Seyreltilmiş çözeltinin saklanması

- Seyreltilmiş çözelti hemen kullanılmayacak ise, 2°C ila 8°C arasında 24 saate kadar buzdolabında saklanabilir.
- Seyreltilmiş çözelti buzdolabından çıkardıktan sonra infüzyon süresi dahil 9 saat içinde uygulanmalı aksi takdirde atılmalıdır.
- Seyreltilmiş çözelti buzdolabından çıkarıldıktan sonra, tekrar buzdolabında saklanmamalıdır.
- Dondurmayınız.
- 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. Sulandırılacak NEXVIAZYME flakon sayısı, kg cinsinden gerçek vücut ağırlığına ve önerilen doza göre belirlenmelidir. Flakon sayısı bir sonraki tam sayıya yuvarlanmalıdır. .
2. Kullanmadan önce gerekli sayıda NEXVIAZYME flakon buzdolabından çıkarılır ve oda sıcaklığına (20 ºC ile 25 ºC) ulaşana kadar yaklaşık 30 dakika beklenir.
3. Her bir flakon, 10 mL steril enjeksiyonluk su enjekte edilerek sulandırılır; steril enjeksiyonluk su doğrudan liyofilize tozun üzerine değil, flakonun iç çeperine yavaş bir şekilde damla damla ilave edilir. Her bir şişe hafifçe eğilir ve yuvarlanır.
4. 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.
5. Flakonlardaki sulandırılmış çözeltiyi partikül madde ve renk bozulması açısından görsel olarak inceleyiniz. Sulandırılmış çözelti berrak, renksiz ila soluk sarı renklidir. Gözle muayenede partiküller gözlenirse veya çözelti renk değiştirirse flakon kullanılmamalıdır.

Sulandırılmış çözeltinin seyreltilmesi

1. Uygun boyutta % 5 Dekstroz Enjeksiyon infüzyon torbası seçilir ve gerçek vücut ağırlığına göre Tablo 5' de belirtilen sabit toplam hacime ulaşmak için gerekli NEXVIAZYME hacmine eşit bir hacim çıkarılarak hazırlanır.
2. NEXVIAZYME flakonundan gerekli hacimdeki sulandırılmış çözeltiyi yavaşça çekiniz.Flakonda kalan kullanılmamış sulandırılmış çözeltiyi atınız.
3. NEXVIAZYME' nin sulandırılmış çözeltisinin %5 Dekstroz Enjeksiyon torbasına nazikçe enjekte ediniz. İnfüzyon torbasının köpürmesini, çalkalanmasını ve infüzyon torbasına hava girmesini önleyiniz.
4. Çözeltiyi karıştırmak için infüzyon torbasını yavaşça ters çeviriniz. Çalkalamayınız.

Seyreltmeden sonra, çözelti 0,5 ila 4 mg/mL avalglukozidaz alfa-ngpt'nin son konsantrasyonuna sahip olacaktır. Seyreltilmiş çözelti bekletilmeden uygulanmalıdır. Önerilen infüzyon süresi 4 ila 7 saat arasındadır. Dokuz saat sonra kullanılmayan seyreltilmiş çözelti atılmalıdır.

**Tablo 5 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
.... /..../....